

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolep 300 mg compresse
Tolep 600 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa divisibile da 300 mg contiene:

Oxcarbazepina 300 mg

Ogni compressa divisibile da 600 mg contiene:

Oxcarbazepina 600 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

La linea d'incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tolep è indicato per il trattamento delle crisi epilettiche parziali con o senza crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate.

Tolep è indicato per l'uso sia nella monoterapia che nella terapia aggiuntiva, negli adulti e nei bambini di età uguale o superiore ai 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In monoterapia e in terapia aggiuntiva, il trattamento con Tolep deve essere iniziato somministrando una dose clinicamente efficace suddivisa in due somministrazioni. La dose può essere aumentata in funzione della risposta clinica del paziente. Quando Tolep è usato per sostituire altri medicinali antiepilettici, la dose dei medicinali antiepilettici in associazione deve essere ridotta gradualmente al momento di iniziare la terapia con Tolep. Nella terapia aggiuntiva, poichè viene aumentato il carico totale di medicinali antiepilettici sul paziente, può essere necessario ridurre la dose degli altri antiepilettici in associazione e/o aumentare più lentamente la dose di Tolep (vedere paragrafo 4.5).

Adulti

Monoterapia

Dose iniziale raccomandata

Il trattamento con Tolep deve iniziare con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) suddivisa in due somministrazioni.

Dose di mantenimento

Se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die, ad intervalli approssimativamente settimanali, partendo dalla dose iniziale fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici sono osservabili a dosi comprese tra 600 mg/die e 2400 mg/die.

Negli studi controllati in monoterapia in pazienti non trattati con altri medicinali antiepilettici, la dose efficace è risultata pari a 1200 mg/die; tuttavia, la dose di 2400 mg/die si è rivelata efficace nei pazienti più refrattari passati dal trattamento con altri medicinali antiepilettici alla monoterapia con Tolep.

Dose massima raccomandata

In ambiente ospedaliero controllato, sono stati effettuati incrementi della dose fino a 2400 mg/die nell'arco di 48 ore.

Terapia aggiuntiva

Dose iniziale raccomandata

Il trattamento con Tolep deve iniziare con una dose di 600 mg/die (8-10 mg/kg/die) suddivisa in due somministrazioni.

Dose di mantenimento

Se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 600 mg/die a intervalli approssimativamente settimanali, partendo dalla dose iniziale fino a raggiungere la risposta clinica desiderata. Gli effetti terapeutici sono osservabili a dosi comprese tra 600 mg/die e 2400 mg/die.

Dose massima raccomandata

In uno studio controllato in terapia aggiuntiva, dosi giornaliere comprese tra 600 e 2400 mg/die sono risultate efficaci, sebbene la maggior parte dei pazienti non sia riuscita a tollerare la dose di 2400 mg/die senza ridurre contemporaneamente gli altri medicinali antiepilettici, principalmente a causa della comparsa di eventi avversi a carico del Sistema Nervoso Centrale. Dosi giornaliere superiori a 2400 mg/die non sono state valutate sistematicamente in studi clinici.

Pazienti anziani (età uguale o superiore ai 65 anni)

Non sono necessarie raccomandazioni particolari per il dosaggio nei pazienti anziani in quanto le dosi terapeutiche sono adattate individualmente (vedere paragrafo 5.2). Aggiustamenti posologici sono raccomandati nei pazienti anziani con compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere la sezione "Pazienti con compromissione renale").

Nei pazienti a rischio di iponatriemia si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di sodio (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Tolep non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave, pertanto si raccomanda cautela quando si somministra Tolep a questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) la terapia con Tolep deve iniziare con metà della dose iniziale abituale (300 mg/die) e aumentata ad intervalli almeno settimanali, fino a raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). L'aumento della dose in pazienti con compromissione renale può richiedere una più attenta osservazione.

Popolazione pediatrica

Dose iniziale raccomandata

In monoterapia e in terapia aggiuntiva, il trattamento con Tolep deve iniziare con una dose di 8-10 mg/kg/die, suddivisa in due somministrazioni.

Dose di mantenimento

Negli studi in terapia aggiuntiva, una dose di mantenimento di 30-46 mg/kg/die, raggiunta nell'arco di due settimane, si è dimostrata efficace e ben tollerata nei bambini. Gli effetti terapeutici sono stati osservati ad una dose media di mantenimento di circa 30 mg/kg/die.

Dose massima raccomandata

Se clinicamente indicato, la dose può essere aumentata con incrementi massimi di 10 mg/kg/die a intervalli approssimativamente settimanali, partendo dalla dose iniziale fino alla dose massima di 46 mg/kg/die per raggiungere la risposta clinica desiderata (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di Tolep è indicato nei bambini di età uguale o superiore ai 6 anni. La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in studi clinici controllati che hanno coinvolto circa 230 bambini di età inferiore ai 6 anni (fino a un mese di età). Tolep non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 6 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state adeguatamente dimostrate.

Tutte le raccomandazioni sopra descritte (adulti, anziani e bambini) si riferiscono alle dosi studiate negli studi clinici in tutte le fasce di età. Tuttavia si può decidere, se opportuno, di iniziare la terapia con dosi minori.

Modo di somministrazione

Le compresse hanno una linea di frattura e possono essere dimezzate per facilitarne la deglutizione. Tuttavia la compressa non può essere divisa in dosi uguali.

Tolep può essere assunto durante o lontano dai pasti.

Monitoraggio terapeutico

L'effetto terapeutico di oxcarbazepina viene esercitato principalmente attraverso il suo metabolita attivo 10-monoidrossi-derivato (MHD) (vedere paragrafo 5.1).

Il monitoraggio di routine dei livelli plasmatici di oxcarbazepina o MHD non è giustificato. Tuttavia il monitoraggio dei livelli plasmatici di MHD può essere preso in considerazione durante la terapia con Tolep per escludere la mancata aderenza al trattamento, o in situazioni in cui ci si deve attendere un'alterazione nella clearance di MHD, incluse le seguenti:

- alterazioni della funzionalità renale (vedere sezione "Pazienti con compromissione renale")
- gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- uso concomitante di medicinali che hanno un effetto induttivo sugli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.5)
- età pediatrica e geriatrica

Se si verifica una di queste situazioni, la dose di Tolep può essere aggiustata (in base ai livelli plasmatici misurati 2-4 ore dopo l'assunzione) per mantenere i livelli di picco plasmatico di MHD < 35 mg/l.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a eslicarbazepina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono state segnalate reazioni di ipersensibilità di classe I (immediata) compresi rash, prurito, orticaria, angioedema e casi di anafilassi. Casi di anafilassi e angioedema a carico della laringe, della glottide, delle labbra e delle palpebre sono stati segnalati dopo l'assunzione della prima o delle successive dosi di Tolep. Se in un paziente si verificano queste reazioni dopo il trattamento con Tolep, si deve interrompere la somministrazione di Tolep e si deve iniziare una terapia alternativa.

I pazienti in cui si sono verificate reazioni di ipersensibilità alla carbamazepina devono essere informati che il 25-30% circa degli stessi pazienti può presentare simili reazioni (es. gravi reazioni cutanee) dopo l'assunzione di Tolep (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità, incluse le reazioni di ipersensibilità a carico di più organi, possono verificarsi anche in pazienti che non hanno avuto episodi precedenti di ipersensibilità alla carbamazepina. Tali reazioni possono interessare la cute, il fegato, il sistema emolinfopoietico o altri organi, sia singolarmente sia contemporaneamente nel caso di una reazione sistemica (vedere

paragrafo 4.8). In generale, se si verificano segni e sintomi che fanno sospettare reazioni di ipersensibilità, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di Tolep.

Effetti dermatologici

In casi molto rari in associazione all'uso di Tolep sono state segnalate gravi reazioni dermatologiche, compresa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN /sindrome di Lyell) e l'eritema multiforme. I pazienti con gravi reazioni dermatologiche potrebbero necessitare l'ospedalizzazione, poiché queste condizioni possono costituire un pericolo per la vita e molto raramente essere fatali. Episodi di questo tipo associati all'uso di Tolep sono stati segnalati sia in bambini che in adulti. Il tempo medio di insorgenza è stato di 19 giorni. Sono stati segnalati diversi casi isolati di ricomparsa di reazioni cutanee gravi quando è stato ripreso il trattamento con Tolep. I pazienti in terapia con Tolep che sviluppano una reazione cutanea devono essere prontamente valutati ed il trattamento con Tolep deve essere immediatamente interrotto a meno che il rash sia chiaramente non correlabile al farmaco. In caso di interruzione del trattamento si deve considerare l'eventualità di sostituire Tolep con un altro medicinale antiepilettico per evitare crisi da astinenza. Tolep non deve essere risomministrato in pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Allele HLA-B*1502 – nella popolazione cinese di etnia Han, thailandese e nelle altre popolazioni asiatiche

Negli individui di origine cinese di etnia Han e di origine thailandese la positività all'allele HLA-B*1502 ha dimostrato di essere fortemente associata con il rischio di sviluppare gravi reazioni cutanee come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) durante il trattamento con carbamazepina. La struttura chimica di oxcarbazepina è simile a quella della carbamazepina, ed è possibile che i pazienti che sono positivi per HLA-B*1502 possono anche essere a rischio di sviluppare SJS/TEN dopo il trattamento con oxcarbazepina. Alcuni dati suggeriscono che tale associazione esiste per oxcarbazepina. La prevalenza di portatori dell'allele HLA-B*1502 è di circa il 10% nelle popolazioni cinesi di etnia Han e thailandesi. Frequenze dell'allele sino a circa il 2% e il 6% sono state segnalate rispettivamente in Corea e in India.

Quando possibile, questi individui dovrebbero essere sottoposti a screening per questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o con sostanze chimicamente correlate. Se i pazienti di queste origini risultano positivi per l'allele HLA-B*1502, l'uso di Tolep può essere preso in considerazione solo se i benefici attesi sono superiori ai rischi.

A causa della prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad esempio superiore al 15% nelle Filippine e Malesia), il test nelle popolazioni geneticamente a rischio per la presenza dell'allele HLA-B*1502 può essere considerato.

La prevalenza dell'allele HLA-B*1502 è trascurabile, ad esempio nelle popolazioni di origine europea, africana, in un campione di popolazione ispanica e nei giapponesi (<1%).

La presenza dell'allele HLA-B*1502 può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di SJS/TEN nei pazienti cinesi che assumono altri farmaci antiepilettici che possono determinare SJS/TEN. Pertanto, in pazienti positivi per l'allele HLA-B*1502, si deve prestare attenzione ad evitare l'uso di altri farmaci che possono determinare SJS/TEN.

Allele HLA-A*3101 – nella popolazione a discendenza europea e nella popolazione giapponese

Alcuni dati suggeriscono che l'allele HLA-A*3101 è associato ad un aumentato rischio di reazioni avverse cutanee indotte da carbamazepina tra cui SJS e TEN, rash con eosinofilia (DRESS), o una pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) meno grave e rash maculopapulare nelle persone di discendenza europea e giapponese.

La frequenza dell'allele HLA-A*3101 varia ampiamente tra le popolazioni etniche. L'allele HLA-A*3101 ha una prevalenza dal 2 al 5% nelle popolazioni europee e circa il 10% nella popolazione giapponese.

La presenza dell'allele HLA-A*3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee (per lo più meno gravi) indotte da assunzione di carbamazepina dal 5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%.

Non vi sono sufficienti dati a sostegno della raccomandazione per uno screening dell'HLA-A*3101 prima di iniziare il trattamento con carbamazepina o con sostanze chimicamente correlate.

Se i pazienti di discendenza europea o di origine giapponese risultano essere positivi all'allele HLA-A*3101, l'uso di carbamazepina o di sostanze chimicamente correlate deve essere preso in considerazione solo se i benefici attesi sono superiori ai rischi.

Limitazioni dello screening genetico

Lo screening genetico non deve mai sostituire un'osservazione clinica e una gestione del paziente adeguate. Molti pazienti asiatici positivi per l'allele HLA-B*1502 e trattati con Tolep non svilupperanno SJS/TEN e in pazienti di qualsiasi etnia negativi per l'allele HLA-B*1502 si possono tuttavia verificare episodi di SJS/TEN. Analogamente molti pazienti positivi per l'allele HLA-A*3101 e trattati con Tolep non svilupperanno SJS, TEN, DRESS, AGEP o rash maculopapulare, e in pazienti di qualsiasi etnia negativi per l'allele HLA-A*3101 possono tuttavia insorgere queste gravi reazioni avverse cutanee.

Rischio di peggioramento delle crisi epilettiche

Il rischio di peggioramento delle crisi epilettiche è stato segnalato durante il trattamento con oxcarbazepina. Il rischio di peggioramento delle crisi epilettiche è stato osservato principalmente nei bambini ma può anche verificarsi negli adulti. In caso di peggioramento delle crisi epilettiche, la terapia con Tolep deve essere interrotta.

Iponatriemia

Livelli sierici di sodio al di sotto di 125 mmol/l, generalmente asintomatici e che non richiedono alcun aggiustamento della terapia, sono stati osservati in una percentuale fino al 2,7% dei pazienti trattati con Tolep. I risultati ottenuti dagli studi clinici mostrano che i livelli sierici di sodio tornano normali dopo la riduzione del dosaggio di Tolep, quando la somministrazione viene interrotta o quando il paziente viene sottoposto a terapia in modo conservativo (es. limitando l'assunzione di fluidi).

Nei pazienti con disfunzioni renali preesistenti associate a bassi livelli di sodio (es. sindrome da inappropriata secrezione di ADH) o nei pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che riducono i livelli di sodio (es. diuretici, desmopressina, molecole associate a secrezione inappropriata di ADH) così come con antinfiammatori non steroidei (es. indometacina), i livelli sierici di sodio devono essere misurati prima di iniziare la terapia. I livelli sierici di sodio devono quindi essere misurati approssimativamente dopo due settimane e successivamente ad intervalli mensili durante i primi tre mesi di terapia, o secondo le necessità cliniche. Questi fattori di rischio possono interessare soprattutto i pazienti anziani.

I pazienti già in terapia con Tolep che iniziano un trattamento con farmaci che riducono i livelli di sodio devono sottoporsi ai medesimi controlli sui livelli sierici di sodio. In generale, se durante la terapia con Tolep si verificano sintomi che fanno sospettare iponatriemia (vedere paragrafo 4.8), si può decidere di effettuare delle misurazioni dei livelli sierici di sodio. Per gli altri pazienti queste analisi possono rientrare nel quadro dei normali controlli di laboratorio.

Tutti i pazienti con insufficienza cardiaca e scompenso cardiaco secondario devono controllare regolarmente il peso per accertarsi che non si verifichi ritenzione di fluidi. In caso di ritenzione di fluidi o peggioramento delle condizioni cardiache, si devono controllare i livelli sierici di sodio. Se si osserva iponatriemia, la riduzione dei liquidi assunti può rappresentare un'importante contromisura. Poiché il trattamento con oxcarbazepina può portare, in casi molto rari, ad un peggioramento della conduzione cardiaca, i pazienti con disturbi della conduzione preesistenti (es. blocco atrio-ventricolare, aritmia) devono essere tenuti sotto stretto controllo.

Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è una reazione avversa all'oxcarbazepina (frequenza: "Non nota", vedere paragrafo Effetti indesiderati). Considerando l'importanza degli ormoni tiroidei nello sviluppo dei bambini dopo la nascita, si consiglia di effettuare un controllo della funzione tiroidea prima di iniziare il trattamento con Tolep nei pazienti pediatrici. Nei pazienti pediatrici si raccomanda il monitoraggio della funzione tiroidea durante il trattamento con Tolep.

Funzionalità epatica

Sono stati segnalati episodi molto rari di epatite, che nella maggior parte dei casi si sono risolti favorevolmente. Quando si sospetta un effetto a carico del fegato, si deve controllare la funzionalità

epatica e prendere in considerazione l'interruzione della terapia con Tolep. Si raccomanda cautela quando si somministra Tolep a pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità renale

In pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) si deve procedere con cautela durante il trattamento con Tolep in particolare per quanto riguarda la dose iniziale e la titolazione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Effetti ematologici

Dopo la commercializzazione sono stati riportati, in pazienti trattati con Tolep, casi molto rari di agranulocitosi, anemia aplastica e pancitopenia (vedere paragrafo 4.8).

Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento qualora si verificano segni di depressione midollare significativa.

Contraccettivi ormonali

Le pazienti in età fertile devono essere avvertite che l'uso concomitante di Tolep e di contraccettivi ormonali può annullare l'effetto di questi ultimi (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di utilizzare metodi contraccettivi alternativi non ormonali durante la terapia con Tolep.

Alcool

E' necessaria la massima prudenza se si assumono bevande alcoliche durante la terapia con Tolep a causa del possibile effetto sedativo additivo.

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Tolep.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) dovrebbero essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Interruzione del trattamento

Come per gli altri farmaci antiepilettici, il trattamento con Tolep deve essere interrotto gradualmente per ridurre al minimo il rischio di un aumento della frequenza delle crisi.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Induzione enzimatica

L'oxcarbazepina e il suo metabolita farmacologicamente attivo (un monoidrossi derivato MHD) sono deboli induttori *in vitro* e *in vivo* degli enzimi del citocromo P450 CYP3A4 e CYP3A5, responsabili del metabolismo di molti farmaci, come ad esempio degli immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), dei contraccettivi orali (vedere sotto) e di alcuni altri medicinali antiepilettici (es. carbamazepina), determinando così una diminuzione dei livelli plasmatici di questi medicinali (vedere la tabella sottostante in cui vengono riassunte le interazioni con altri medicinali antiepilettici).

In vitro l'oxcarbazepina e l'MHD sono deboli induttori dell'enzima UDP-glucuronil transferasi (effetti su enzimi specifici appartenenti a questa famiglia non sono noti). Pertanto, *in vivo* l'oxcarbazepina e l'MHD possono avere un piccolo effetto inducente sul metabolismo dei medicinali che vengono eliminati principalmente dopo coniugazione attraverso l'enzima UDP-glucuronil transferasi. Quando si inizia il trattamento o si cambia la dose di Tolep, il raggiungimento del nuovo livello di induzione può richiedere 2 o 3 settimane.

In caso di interruzione della terapia con Tolep, può essere necessaria la riduzione della dose dei medicinali somministrati in concomitanza, dopo opportuna valutazione clinica e/o monitoraggio dei livelli plasmatici. E' probabile che l'induzione diminuisca gradualmente in 2 o 3 settimane dopo interruzione della terapia.

Contraccettivi ormonali: è stato dimostrato che Tolep ha influenza sui due componenti di un contraccettivo orale, l'etinilestradiolo (EE) e il levonorgestrel (LNG). I valori medi dell'AUC di EE e LNG diminuiscono rispettivamente del 48-52% e del 32-52%. Pertanto, l'uso concomitante di Tolep e dei contraccettivi ormonali può rendere questi ultimi inefficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Altri metodi contraccettivi, diversi da quelli ormonali, devono essere presi in considerazione.

Inibizione enzimatica

Oxcarbazepina e il MHD inibiscono il CYP2C19. Pertanto possono verificarsi interazioni quando si somministrano contemporaneamente dosi elevate di Tolep e medicinali metabolizzati dal CYP2C19 (es. fenitoina). I livelli plasmatici di fenitoina aumentano fino al 40% dopo somministrazione di Tolep a dosi maggiori di 1200 mg/die. In questo caso può essere necessaria una riduzione della dose di fenitoina (vedere paragrafo 4.2).

Farmaci antiepilettici e farmaci induttori enzimatici

Durante gli studi clinici sono state osservate potenziali interazioni tra Tolep e altri farmaci antiepilettici. L'effetto di queste interazioni sui valori medi di AUC e C_{min} sono riassunti nella seguente tabella.

Riassunto delle interazioni tra Tolep e altri farmaci antiepilettici

Medicinali antiepilettici co-somministrati	Influenza di Tolep sugli altri medicinali antiepilettici	Influenza degli altri medicinali antiepilettici su MHD
	Concentrazione	Concentrazione
Carbamazepina	diminuzione dello 0 - 22 % (aumento del 30% nel caso di carbamazepina-epossido)	diminuzione del 40 %
Clobazam	non studiato	nessuna influenza
Felbamato	non studiato	nessuna influenza
Lamotrigina	leggera diminuzione*	nessuna influenza
Fenobarbitale	aumento del 14 - 15 %	diminuzione del 30 - 31 %
Fenitoina	aumento dello 0 - 40 %	diminuzione del 29 - 35 %
Acido valproico	nessuna influenza	diminuzione dello 0 - 18 %

* Risultati preliminari indicano che oxcarbazepina può determinare una diminuzione delle concentrazioni di lamotrigina, probabilmente importante nei bambini. Tale potenziale interazione di oxcarbazepina tuttavia, appare minore rispetto a quella rilevata con la concomitante somministrazione di farmaci induttori enzimatici quali carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina.

I forti induttori degli enzimi del citocromo P450 (cioè carbamazepina, fenitoina e fenobarbitale) sono capaci di ridurre, negli adulti, i livelli plasmatici di MHD (29-40%); nei bambini di età compresa tra 4 e 12 anni, la clearance di MHD aumenta di circa il 35% quando si somministra uno dei tre medicinali antiepilettici induttori enzimatici, rispetto alla monoterapia.

In uno studio clinico, nel caso di un singolo paziente la rifampicina, un potente induttore di alcuni enzimi del citocromo P450 e dell'enzima UGT, ha ridotto i livelli sierici di MHD del 49% .

La concomitante terapia di Tolep e lamotrigina è stata associata ad un aumento del rischio di eventi avversi (nausea, sonnolenza, capogiri e cefalea). Quando uno o più medicinali antiepilettici vengono somministrati contemporaneamente con Tolep, può rendersi necessario, a seconda dei casi, un cauto aggiustamento della dose e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici, specialmente in pazienti pediatrici trattati contemporaneamente con lamotrigina.

Non è stato osservato alcun fenomeno di autoinduzione con Tolep.

Interazioni con altri medicinali

Cimetidina, eritromicina, viloxazina, warfarin e destropropossifene non hanno alcun effetto sulla farmacocinetica di MHD.

E' teoricamente possibile un'interazione tra oxcarbazepina e inibitori della MAO, sulla base di una relazione strutturale tra oxcarbazepina e antidepressivi triciclici.

Pazienti in terapia con antidepressivi triciclici sono stati inclusi negli studi clinici e non si sono osservate interazioni clinicamente significative.

La somministrazione di oxcarbazepina e litio può causare un aumento della neurotossicità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischi associati all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale:

Alle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica.

La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza.

È stato dimostrato che nei nati da donne con epilessia l'incidenza delle malformazioni è da due a tre volte maggiore rispetto a una frequenza di circa il 3% della popolazione generale. È noto che i nati da donne epilettiche siano più facilmente predisposti a disturbi dello sviluppo, comprese le malformazioni.

Nella popolazione trattata è stato osservato un aumento delle malformazioni con politerapia, tuttavia non è stato chiarito fino a che punto sia responsabile il trattamento rispetto alla malattia.

Rischi associati ad oxcarbazepina

C'è un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte). Tuttavia, i dati su oxcarbazepina associati a malformazioni congenite sono limitati. Non vi è alcun aumento del tasso totale di malformazioni con Tolep rispetto al tasso osservato nella popolazione generale (2-3%). Ciò nonostante, con questa quantità di dati, non è possibile escludere completamente un rischio teratogeno moderato. I risultati degli studi relativi al rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini esposti a oxcarbazepina durante la gravidanza sono contrastanti e non si può escludere un rischio.

Inoltre, una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta, poiché l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre sia per il feto. Tenendo tutto ciò in considerazione:

- Se le pazienti che assumono Tolep restano gravide o pianificano una gravidanza, o se, durante la gravidanza, necessitano di iniziare il trattamento con Tolep, i potenziali benefici del medicinale devono essere attentamente valutati rispetto al rischio potenziale di malformazioni fetali. Questo è particolarmente importante durante i primi tre mesi di gravidanza.
- Devono essere somministrate le dosi minime efficaci.
- Nelle donne in età fertile Tolep deve essere somministrato in monoterapia, quando possibile.
- Le pazienti devono essere avvertite che il rischio di malformazioni può aumentare, e devono avere la possibilità di sottoporsi ad uno screening prenatale.

Monitoraggio e prevenzione

I farmaci antiepilettici possono contribuire a determinare carenza di acido folico, uno dei possibili fattori responsabili di anomalie fetali. Si raccomanda la somministrazione integrativa di acido folico prima e durante la gravidanza. Poiché l'efficacia di questa somministrazione integrativa non è provata, può essere presa in considerazione l'opportunità di una diagnosi prenatale specifica anche nelle donne in trattamento integrativo con acido folico.

A causa delle modificazioni fisiologiche che intervengono durante la gravidanza, i livelli plasmatici del metabolita attivo di oxcarbazepina (il derivato monoidrossilato, MHD) possono gradualmente diminuire durante la gravidanza. Pertanto, nelle donne sottoposte a trattamento con Tolep nel corso di una gravidanza, si raccomanda di controllare attentamente la risposta clinica nonchè deve essere preso in considerazione il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di MHD, al fine di assicurare un adeguato controllo delle crisi epilettiche durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.2). Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di MHD può essere preso in considerazione anche dopo il parto, soprattutto nel caso in cui le dosi del medicinale siano state incrementate nel corso della gravidanza.

Nel neonato

Sono stati segnalati nei neonati disturbi della coagulazione causati da farmaci antiepilettici. Come precauzione, deve essere somministrata la vitamina K₁ a scopo preventivo durante le ultime settimane di gravidanza, e successivamente ai neonati.

Allattamento

Oxcarbazepina e il suo metabolita attivo (MHD) sono escreti nel latte materno. Dati limitati indicano che le concentrazioni plasmatiche di MHD nei neonati allattati al seno sono 0,2-0,8 µg/ml, corrispondenti fino al 5% della concentrazione plasmatica materna di MHD. Sebbene l'esposizione sembra sia bassa, non si può escludere un rischio per il neonato. Pertanto, la decisione se allattare al seno durante l'utilizzo di Tolep deve tenere in considerazione sia il beneficio dell'allattamento al seno che il potenziale rischio di effetti collaterali nel neonato. Se allattato al seno, il neonato deve essere monitorato per eventi avversi come sonnolenza e scarso aumento di peso.

Donne in età fertile e misure contraccettive

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci (preferibilmente non ormonali, come ad esempio impianti intrauterini) durante il trattamento con Tolep. L'assunzione di Tolep può annullare l'effetto terapeutico di contraccettivi orali a base di etinilestradiolo (EE) e levonorgestrel (LNG) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Fertilità

Non ci sono dati nell'uomo relativi alla fertilità.

Nei ratti la fertilità non è risultata influenzata da oxcarbazepina. Sono stati osservati degli effetti sui parametri della riproduzione in ratti femmine sottoposte a dosi simili a quelle utilizzate nella pratica clinica (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sono state segnalate con l'uso di oxcarbazepina reazioni avverse quali capogiri, sonnolenza, atassia, diplopia, visione annebbiata, disturbi della visione, iponatriemia, alterazione dello stato di coscienza (per l'elenco completo delle reazioni avverse vedere paragrafo 4.8), soprattutto all'inizio del trattamento o in occasione di aggiustamenti della dose (più frequentemente durante la fase di titolazione). I pazienti pertanto devono prestare la dovuta cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono sonnolenza, cefalea, capogiri, diplopia, nausea, vomito e affaticamento, che si sono verificati in più del 10 % dei pazienti.

Il profilo di sicurezza si basa sugli eventi avversi rilevati negli studi clinici e valutati correlati al trattamento con Tolep. Inoltre, sono state prese in esame le segnalazioni clinicamente significative di eventi avversi derivanti dall'esperienza post-marketing e da programmi di uso compassionevole.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo la convenzione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe, le reazioni avverse sono classificate per frequenza partendo dalle più frequenti. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico Non comune	Leucopenia
---	------------

Molto raro	Trombocitopenia
Non nota	Depressione midollare, anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario Molto raro	Ipersensibilità (inclusa ipersensibilità a carico di più organi) caratterizzata da rash, febbre. Altri organi o sistemi possono essere interessati, come il sistema emolinfopoietico (es. eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfoadenopatia, splenomegalia), il fegato (es. risultati anormali degli esami sulla funzionalità epatica, epatite), i muscoli e le articolazioni (es. tumefazione articolare, mialgia, artralgia), il sistema nervoso (es. encefalopatia epatica), il rene (es. proteinuria, nefrite interstiziale, insufficienza renale), i polmoni (es. dispnea, edema polmonare, asma, broncospasma, malattia polmonare interstiziale), angioedema
Non nota	Reazioni anafilattiche
Patologie endocrine Comune Non nota	Aumento di peso Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune Molto raro	Iponatriemia Iponatriemia* associata a segni e sintomi quali crisi convulsive, confusione, alterazione dello stato di coscienza, encefalopatia, disturbi della vista (es. visione annebbiata), vomito, nausea, carenza di acido folico
Disturbi psichiatrici Comune	Stato confusionale, depressione, apatia, agitazione (es. nervosismo), fragilità emotiva
Patologie del sistema nervoso Molto comune Comune	Sonnolenza, cefalea, capogiri Atassia, tremore, nistagmo, disturbi della concentrazione, amnesia
Patologie dell'occhio Molto comune Comune	Diplopia Visione annebbiata, disturbo visivo
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune	Vertigini
Patologie cardiache Molto raro	Aritmie, blocco atrio-ventricolare
Patologie vascolari Non nota	Ipertensione
Patologie gastrointestinali Molto comune Comune Molto raro	Nausea, vomito Diarrea, stipsi, dolori addominali Pancreatite e/o aumento delle lipasi e/o amilasi
Patologie epatobiliari Molto raro	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune Non comune	Rash, alopecia, acne Orticaria

Molto raro	Angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), eritema multiforme (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto raro	Lupus eritematoso sistemico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune Comune	Affaticamento Astenia
Esami diagnostici Non comune Molto raro Non nota	Innalzamento dei valori degli enzimi epatici, innalzamento dei valori ematici della fosfatasi alcalina Aumento dei valori delle amilasi, aumento dei valori delle lipasi Diminuzione dei livelli di T4

*Molto raramente durante il trattamento con Tolep può verificarsi iponatriemia clinicamente significativa (sodio < 125 mmol/l). Questo si è verificato generalmente durante i primi 3 mesi di trattamento con Tolep, sebbene in alcuni pazienti si siano riscontrati livelli sierici di sodio < 125 mmol/l per la prima volta dopo più di un anno di terapia (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura (frequenza non nota)

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post-marketing con Tolep e si riferiscono a segnalazioni spontanee e ai casi descritti in letteratura. Poichè queste reazioni derivano spontaneamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimarne con certezza la frequenza che è pertanto indicata come "non nota". Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Disturbi del sistema immunitario

Rash farmaco-indotto con eosinofilia e sintomi sistemici (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Sindrome da inappropriata secrezione di ADH con segni e sintomi quali letargia, nausea, capogiri, diminuzione dell'osmolalità nel siero (sangue), vomito, cefalea, stato confusionale o altri segni e sintomi neurologici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP).

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Cadute.

Patologie del sistema nervoso

Disturbi del linguaggio (compresa disartria), più frequente durante la fase di titolazione.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati riportati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con Tolep. Il meccanismo mediante il quale Tolep influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza nei bambini è risultato simile a quello osservato nella popolazione adulta (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati isolati casi di sovradosaggio. La dose massima assunta è stata di circa 24.000 mg.

Segni e sintomi

Equilibrio idro-elettrolitico: iponatriemia

Patologie dell'occhio: diplopia, miosi, visione annebbiata

Patologie gastrointestinali: nausea, vomito, ipercinesia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia

Esami diagnostici: depressione della frequenza respiratoria, prolungamento dell'intervallo QTc

Patologie del sistema nervoso: torpore e sonnolenza, capogiri, atassia, nistagmo, tremore, disturbi della coordinazione (coordinazione anomala), convulsioni, cefalea, coma, perdita di coscienza, discinesia

Disturbi psichiatrici: aggressività, agitazione, stato confusionale

Patologie vascolari: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico. I pazienti con sintomi di avvelenamento dovuto ad un sovradosaggio di Tolep devono essere trattati con la terapia sintomatica e di supporto appropriata, e il farmaco deve essere eventualmente rimosso con lavanda gastrica e/o inattivato tramite somministrazione di carbone attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettico, derivato della carbossamide. Codice ATC: N03AF02

L'oxcarbazepina, principio attivo di Tolep, e il suo metabolita 10-monoidrossilato esercitano un effetto antiepilettico.

In una serie di studi farmacologici sugli animali entrambi i principi attivi si sono dimostrati potenti ed efficaci anticonvulsivanti.

Inoltre nel modello del "gatto rabbioso", i risultati ottenuti sono indicativi per un potenziale effetto psicotropo nell'uomo.

Gli studi sugli animali, che riguardano lo spettro di attività della oxcarbazepina, indicano particolare efficacia nelle crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate.

Il meccanismo d'azione anticonvulsivante della oxcarbazepina e del suo principale metabolita è stato solo in parte chiarito; tuttavia, si ritiene che, analogamente alla carbamazepina, queste sostanze stabilizzino le membrane neuronali ipereccitate, inibiscano le scariche neuronali ripetitive e la trasmissione degli impulsi sinaptici.

Il principio attivo di Tolep non mostra autoinduzione: la farmacocinetica dell'oxcarbazepina e del suo metabolita farmacologicamente attivo non cambia dopo somministrazioni ripetute. Inoltre, negli studi clinici e di farmacocinetica si è scoperto che la oxcarbazepina ha un potenziale di induzione enzimatica minore di quello della carbamazepina.

Non è evidenziabile alcuna influenza di Tolep sul tracciato EEG.

Tolep è adatto sia in monoterapia che in combinazione con altri antiepilettici (es. valproato, fenitoina).

Popolazione pediatrica

Uno studio post-marketing osservazionale prospettico, in aperto, non comparativo, della durata di 24 settimane, è stato condotto in India. Della popolazione in studio costituita da 816 pazienti, 256 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 mese e 19 anni) con convulsioni generalizzate tonico-cloniche (secondarie o primarie) sono stati trattati con oxcarbazepina in monoterapia. La dose iniziale di oxcarbazepina per tutti i pazienti di età > 6 anni è stata di 8-10 mg/kg/die suddivisa in 2 somministrazioni. Per i 27 soggetti di età compresa tra 1 mese e 6 anni, la dose iniziale variava da 4,62 a 27,27 mg/kg/die e quella di mantenimento da 4,29 a 30,00 mg/kg/die. L'endpoint primario era la riduzione della frequenza delle crisi epilettiche dal basale alla ventiquattresima settimana. Nel gruppo di età compresa tra 1 mese e 6 anni (n=27) il numero di crisi è variato da 1 [intervallo] [1-12] a 0 [0-2], nel gruppo di età compresa tra 7 e 12 anni (n=77) la frequenza è variata da 1 [1-22] a 0 [0-1] e nel gruppo di età compresa tra 13 e 19 anni (n=152) la frequenza è variata da 1 [1-32] a 0 [0-3]. Non sono stati identificati specifici problemi di sicurezza nei pazienti pediatrici. I dati dello studio a supporto del rapporto beneficio/rischio nei pazienti di età inferiore ai 6 anni non sono conclusivi (vedere paragrafo 4.2).

Sulla base dei dati derivanti dagli studi randomizzati e controllati, l'uso di oxcarbazepina non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 6 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state adeguatamente dimostrate (vedere paragrafo 4.2).

Due studi di efficacia randomizzati, dose-controllati, con valutatore in cieco (studio 2339 e studio 2340) sono stati condotti in pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e <17 anni (n=31 pazienti di età compresa tra 6 e <17 anni; n=189 pazienti di età <6 anni). Sono stati inoltre condotti diversi studi in aperto che hanno arruolato bambini. In generale il profilo di sicurezza di oxcarbazepina nei bambini più piccoli (<6 anni) è risultato simile a quello osservato nei bambini più grandi (≥6 anni). Tuttavia, in alcuni studi condotti in bambini più piccoli (<4 anni) e in bambini più grandi (≥4 anni), è stata osservata una differenza ≥ 5 volte nella percentuale dei pazienti con convulsioni (7,9% vs. 1,0%, rispettivamente) e con stato epilettico (5% vs. 1%, rispettivamente).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Assorbimento rapido e praticamente completo, al massimo 95%.

Concentrazione plasmatica: data la rapida metabolizzazione, la concentrazione plasmatica della oxcarbazepina è trascurabile e predomina il metabolita farmacologicamente attivo (10-idrossi-10,11-diidro-5-carbamoil-5H-dibenzazepina = 10-monoidrossi derivato).

Dopo dosi orali singole di 150-600 mg di oxcarbazepina, l'AUC plasmatica del metabolita 10-monoidrossi mostra una correlazione lineare con la dose somministrata.

Nei pazienti con epilessia, dosi giornaliere di oxcarbazepina comprese tra 600 e 5400 mg producono allo steady-state concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo comprese tra 2,1 e 36,7 µg/ml. I picchi plasmatici del metabolita attivo vengono raggiunti, dopo somministrazione singola, entro le 4 ore. La farmacocinetica dell'oxcarbazepina e del suo metabolita attivo restano inalterate anche dopo somministrazioni orali ripetute.

Nei bambini le concentrazioni allo steady-state sono confrontabili con quelle degli adulti.

Distribuzione

Volume di distribuzione: 0,8 l/kg (metabolita attivo).

Legame proteico: 38% (metabolita attivo).

Biotrasformazione

L'oxcarbazepina viene rapidamente ridotta in gran parte al suo metabolita farmacologicamente attivo, il 10-monoidrossi derivato (presente sia libero che coniugato, pari a circa il 60% dei composti escreti dal rene).

Metaboliti minori: il diretto glicuronide e il solfato dell'oxcarbazepina e del metabolita 10,11-diidrossi (approssimativamente 5-15% ciascuno). Oxcarbazepina immodificata: meno dello 0,3%.

Eliminazione

Eliminazione completa entro 10 giorni. Più del 95% della dose somministrata viene escreta con le urine, per lo più sotto forma di metaboliti; circa il 3% con le feci.

Emivita di eliminazione 8-13 ore (metabolita attivo).

Popolazioni speciali

Anziani

Dopo la somministrazione di dosi singole (300 mg) e multiple (600 mg/die) di Tolep in soggetti anziani (60-82 anni), la concentrazione plasmatica massima e i valori di AUC del metabolita MHD erano superiori del 30% - 60% rispetto a soggetti più giovani (18-32 anni). La differenza è stata attribuita ad una riduzione della clearance della creatinina età-dipendente (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione renale

Esiste una correlazione lineare tra la clearance della creatinina e la clearance renale del metabolita MHD. Quando Tolep è somministrato come singola dose di 300 mg in persone con funzione renale compromessa (clearance della creatinina < 30 mL/min) l'emivita di eliminazione di MHD è prolungata del 60-90 % (16 - 19 ore) con un aumento di 2 volte dell'AUC rispetto ad adulti con funzionalità renale normale (10 ore) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica dell'oxcarbazepina è stata valutata in studi clinici in pazienti pediatriche che prendevano oxcarbazepina a dosi di 10-60 mg/kg/die. La clearance dell'MHD aggiustata per il peso, diminuisce al crescere dell'età e del peso avvicinandosi a quella degli adulti. La clearance media aggiustata per il peso, in bambini da 4 a 12 anni, è circa il 40% maggiore di quella degli adulti. Pertanto, l'esposizione all'MHD attesa in questi bambini è di circa 2/3 di quella degli adulti trattati con una dose simile aggiustata per il peso. Poiché il peso aumenta, per i pazienti di 13 anni e oltre ci si aspetta che la clearance dell'MHD, aggiustata per il peso, raggiunga quella degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità condotti con oxcarbazepina e con il suo metabolita farmacologicamente attivo (derivato monoidrossilato, MHD).

Sono stati osservati segni di nefrotossicità negli studi con dosi ripetute condotti nel ratto, ma non nel topo e nel cane. Poiché non sono stati riportati effetti simili nell'uomo, resta sconosciuto il significato clinico di questi dati riscontrati nel ratto.

Immunotossicità

I test di immunostimolazione condotti nel topo hanno mostrato che l'MHD (e in misura minore l'oxcarbazepina) può indurre ipersensibilità ritardata.

Mutagenicità

Oxcarbazepina ha aumentato le frequenze di mutazione in un test di Ames *in vitro* in assenza di attivazione metabolica condotto in uno dei cinque ceppi batterici. Oxcarbazepina e MHD hanno determinato aumenti delle aberrazioni cromosomiche e/o della poliploidia in uno studio *in vitro* su cellule ovariche di criceto cinese (Hamster Cinese) in assenza di attivazione metabolica. MHD è risultato negativo nel test di Ames e nessuna attività mutagena o clastogenica è stata trovata con oxcarbazepina o con MHD nel test *in vitro* su cellule V79 di criceto cinese. Oxcarbazepina e MHD sono risultati entrambi negativi per gli effetti clastogenici o aneugenici (formazione di micronuclei) in un test *in vivo* sul midollo osseo del ratto.

Carcinogenicità

Negli studi di carcinogenesi, negli animali trattati sono stati indotti tumori al fegato (ratto e topo), ai testicoli e alle cellule granulari del tratto genitale femminile (ratto). La comparsa di tumori al fegato è stata molto probabilmente una conseguenza dell'induzione degli enzimi microsomiali epatici, un effetto induttivo che, sebbene non possa essere escluso, è debole o del tutto assente nei pazienti trattati con oxcarbazepina. I tumori ai testicoli possono essere stati indotti da elevate concentrazioni di ormone luteinizzante. Visto che tale aumento non si riscontra nell'uomo, si ritiene che questi tumori non abbiano rilevanza clinica. Nello studio di carcinogenesi condotto con MHD nel ratto è stato osservato un aumento dose-correlato nell'incidenza dei tumori alle cellule granulari del tratto genitale femminile (cervice e vagina). Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione paragonabili a quelli previsti nella pratica clinica. Non è stato completamente chiarito il meccanismo di sviluppo di questi tumori, ma potrebbe essere correlato all'aumento, specifico nel ratto, dei livelli di estradiolo. Non è chiaro il significato clinico di questi tumori.

Tossicità riproduttiva

Nei ratti la fertilità in entrambi i sessi non è risultata influenzata da oxcarbazepina o MHD a dosi orali rispettivamente fino a 150 e 450 mg/kg/die. Tuttavia, alle dosi più alte di MHD, nei ratti femmine è stata osservata interruzione dei cicli estrali e riduzione del numero dei corpi lutei, degli impianti e degli embrioni vivi.

Gli studi standard di tossicità riproduttiva nei roditori e nel coniglio hanno rivelato, a dosi tossiche per la madre, un aumento nell'incidenza della mortalità embrio-fetale e/o ritardo nella crescita ante e/o postnatale della prole. In uno degli otto studi sulla tossicità embrio-fetale, eseguiti sia con oxcarbazepina sia con MHD, a dosi che hanno anche determinato tossicità per la madre, si è verificato un aumento delle malformazioni fetali nel ratto (vedere paragrafo 4.6).

Dagli studi sugli animali emerge che oxcarbazepina ha un potenziale teratogenico minore a dosi rilevanti per l'uomo. Tuttavia, gli studi sugli animali non sono stati sufficienti per escludere un effetto teratogenico di oxcarbazepina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra, cellulosa microcristallina, ipromellosa, ferro ossido rosso, ferro ossido giallo, magnesio stearato, carmellosa sodica.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC atossico o PVC/PCTFE

Astuccio da 50 compresse divisibili da 300 mg.

Astuccio da 50 compresse divisibili da 600 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
21040 Origgio VA
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tolep 300 mg compresse – 50 compresse divisibili A.I.C. n.: 028304018
Tolep 600 mg compresse – 50 compresse divisibili A.I.C. n.: 028304020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 ottobre 1994
Data del rinnovo più recente: 15 novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco