

NOME FARMACO:TOLEP

MESSO IN COMMERCIO NEL 2000 PREZZO DI OGGI €29,21

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - [Vedi Indice].

- [Vedi Indice] TOLEP compresse divisibili

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [Vedi Indice].

Ogni compressa divisibile da 300 mg contiene: Oxcarbazepina 300 mg. Ogni compressa divisibile da 600 mg contiene: Oxcarbazepina 600 mg.

03.0 FORMA FARMACEUTICA - [Vedi Indice].

Comprese divisibili da 300 e 600 mg.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [Vedi Indice].

04.1 Indicazioni terapeutiche - [Vedi Indice].

Epilessiacrisi parziali con o senza generalizzazione secondariacrisi generalizzate tonico-cloniche.

04.2 Posologia e modo di somministrazione - [Vedi Indice].

Posologia: Il trattamento con Tolep, sia somministrato in mono che in politerapia deve essere iniziato gradualmente ed il dosaggio dovrà essere adattato alle esigenze del singolo paziente. **Adulti:** - Monoterapia: la dose iniziale consigliata è di 300 mg una volta al giorno, il dosaggio può essere gradualmente aumentato fino all'ottenimento della miglior risposta, di solito intorno ai 600-1200 mg/die. - Politerapia (in pazienti con epilessia non ben controllata o in casi refrattari alla terapia): la dose iniziale consigliata è di 300 mg una volta al giorno, il dosaggio può essere gradualmente aumentato fino all'ottenimento della miglior risposta. La dose di mantenimento varia tra 900 e 3000 mg/die. **Bambini:** Nei bambini le esperienze con Tolep sono limitate e non vi è esperienza alcuna nei bambini al di sotto dei 3 anni. Poiché inoltre con le compresse disponibili è difficile personalizzare il dosaggio e suddividere in 2-3 volte la dose giornaliera, è sconsigliabile l'impiego di Tolep in età pediatrica. È da evitare comunque l'uso del prodotto in bambini sotto i 3 anni. **Somministrazione:** In generale Tolep va somministrato 3 volte al giorno, ma, quando possibile, va somministrato 2 volte al giorno. Le compresse possono essere assunte durante o dopo i pasti con un pò di liquido.

04.3 Controindicazioni - [Vedi Indice].

Ipersensibilità nota alla oxcarbazepina, alla carbamazepina ed agli altri antidepressivi triciclici. Blocco atrioventricolare.

Precedenti depressione midollare.
Si eviti assolutamente la contemporanea somministrazione di inibitore delle mono-amino-ossidasi (MAO); frapporre un intervallo di almeno 15 giorni dopo una terapia con IMAO prima di iniziare la somministrazione di Tolep. Controindicato durante l'allattamento.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso - [Vedi Indice].

Tolep deve essere somministrato solo sotto controllo medico. Durante la terapia con Tolep si può verificare una diminuzione della natriemia. Si raccomanda quindi di misurare la sodiemia prima di incominciare il trattamento e, successivamente, ad intervalli regolari e di tenere sotto stretta sorveglianza i pazienti con sodiemia bassa e i pazienti in trattamento con diuretici. In studi sulla somministrazione contemporanea di felodipina e oxcarbazepina è stata osservata riduzione dei parametri farmacocinetici di felodipina (AUC, picco plasmatico), che però rimanevano nell'ambito dei livelli plasmatici raccomandati per la felodipina (vedi `04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso'). Studi clinici hanno dimostrato che il passaggio da carbamazepina a oxcarbazepina determina un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, valproato e lamotrigina, pertanto si raccomanda un'adeguata determinazione dei livelli plasmatici (vedi `04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso'). Tutto ciò è supportato anche da ulteriori ricerche condotte con Tolep ove non si è dimostrata alcuna interazione quando somministrato in concomitanza con cimetidina, eritromicina e destropossifene. Se si somministrano

NOME FARMACO:TOLEP

MESSO IN COMMERCIO NEL 2000 PREZZO DI OGGI €29,21

contemporaneamente oxcarbazepina e contraccettivi orali potrebbe essere necessario un incremento del dosaggio di etinilestradiolo. È stato inoltre dimostrato che il cibo influenza l'assorbimento di Tolep, aumentandone la concentrazione plasmatica. Durante la terapia, tenere tuttavia presente tutte le importanti interazioni descritte per la carbamazepina, fino a che non si renderanno disponibili ulteriori studi clinici. L'oxcarbazepina ha un potenziale di induzione enzimatica minore della carbamazepina; pertanto, se, in pazienti in politerapia, si sospendono la carbamazepina o altri antiepilettici con proprietà induttive sugli enzimi e si sostituiscono con oxcarbazepina, può essere necessario ridurre il dosaggio dei farmaci somministrati in associazione (ad es. valproato, lamotrigina, fenitoina; vedi `04.5 Interazioni'). In caso di somministrazione contemporanea di felodipina e oxcarbazepina si raccomanda di monitorare la risposta clinica alla felodipina e di apportare eventuali variazioni di dosaggio (vedi `04.5 Interazioni'). Se si somministrano contemporaneamente oxcarbazepina e contraccettivi orali potrebbe essere necessario un incremento del dosaggio di etinilestradiolo. Non sono note le conseguenze sull'eliminazione del farmaco in caso di una diminuita funzionalità renale ed epatica: nei pazienti con disfunzioni epatiche o renali il dosaggio di Tolep deve essere attentamente stabilito e i livelli plasmatici monitorati. Anche nei pazienti con gravi disturbi cardiovascolari e nei soggetti anziani il dosaggio deve essere stabilito con cura. Poiché Tolep ha un effetto depressivo sul SNC, i pazienti in trattamento dovrebbero astenersi dal consumo di alcol. In circa il 25% dei pazienti allergici alla carbamazepina si sono verificati fenomeni di allergia crociata. Questa allergia crociata è dovuta probabilmente alla somiglianza strutturale tra i due composti. Nei pazienti allergici alla carbamazepina è da evitare l'impiego di oxcarbazepina. Come per gli altri farmaci antiepilettici, si eviti di interrompere bruscamente il trattamento con Tolep. Il dosaggio deve essere ridotto gradualmente per minimizzare il rischio di una riacutizzazione delle crisi. Se la terapia con Tolep deve essere interrotta bruscamente, per es. per gravi effetti collaterali, il passaggio ad un altro antiepilettico deve essere effettuato sotto copertura, ad es. con diazepam, e sotto stretto controllo medico. Data la limitata esperienza clinica, non sono completamente noti gli effetti di Tolep sulla crasi ematica. Tuttavia, per le analogie strutturali con la carbamazepina, il prodotto non deve essere utilizzato in soggetti con precedenti di depressione midollare. Inoltre, prima dell'inizio della terapia è necessario effettuare un esame emocromocitometrico completo. Durante il trattamento ogni significativa anomalia della crasi ematica richiede la sospensione della terapia. Il controllo della situazione ematologica deve essere effettuato mediante periodici esami emocromocitometrici più frequenti (ogni settimana nei primi 3 mesi) all'inizio della terapia; successivamente, ogni mese per 2-3 anni. I pazienti devono essere informati di riferire al medico segni o sintomi (emorragie cutanee, ulcerazioni del cavo orale, febbre) che sono indicativi di grave alterazione ematologica. Conservare fuori dalla portata dei bambini.

04.5 Interazioni - [\[Vedi Indice\]](#).

Sono per ora disponibili solo limitate informazioni sulle interazioni tra oxcarbazepina ed altri farmaci antiepilettici. A differenza della carbamazepina, il metabolismo della oxcarbazepina non dipende dal citocromo P-450; la conseguenza diretta di ciò è che l'oxcarbazepina non potenzia l'attività degli enzimi epatici responsabili di un aumento della velocità di metabolismo dei farmaci.

04.6 Gravidanza e allattamento - [\[Vedi Indice\]](#).

Uno studio tossicologico condotto nel topo da Bennet et al. (1996) ha messo in evidenza che la somministrazione per via orale di oxcarbazepina alla dose di 1.100 mg/kg (dose massima tollerata) dal 6° al 18° giorno di gestazione ha indotto un'incidenza di malformazioni dell'8% contro il 5% osservato nel gruppo dei controlli. Tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p > 0.05$) ma, pur tenendo conto della difficoltà nel trasporli alla gravidanza umana, questi dati suggeriscono di utilizzare il farmaco in gravidanza soltanto se strettamente necessario. L'uso di Tolep durante la gravidanza, particolarmente nei primi 3 mesi, dovrebbe essere evitato a meno che la terapia farmacologica non sia essenziale e non vi siano alternative. L'oxcarbazepina ed il suo metabolita attivo attraversano la placenta. I livelli plasmatici materni e del neonato sono simili. Non vi sono dati per stabilire la sicurezza di Tolep nella gravidanza umana. Si raccomanda, in questo caso, di somministrare la minima dose efficace e di controllare i livelli plasmatici. L'oxcarbazepina ed i suoi metaboliti passano nel latte materno. È stato trovato per entrambi un rapporto di 0,5 tra la concentrazione di oxcarbazepina nel latte e nel plasma. Analogamente, non ci sono dati per stabilire la sicurezza di Tolep durante l'allattamento. Non si può escludere la possibilità di effetti collaterali nel bambino. Vista l'ormai universale disponibilità di latte artificiale, non si ravvisa la necessità di esporre inutilmente il neonato al farmaco.

Nome Farmaco: TOLEP

Messo in commercio nel 2000 Prezzo di oggi €29,21

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine - [\[Vedi Indice\]](#).

Poiché Tolep causa un effetto sedativo può compromettere l'abilità del paziente nella guida e nell'uso delle macchine.

04.8 Effetti indesiderati - [\[Vedi Indice\]](#).

Gli effetti collaterali dovuti a Tolep sono generalmente lievi e transitori, purché vengano rispettate le indicazioni posologiche e le precauzioni d'uso. I più comuni effetti collaterali riportati durante gli studi clinici sono astenia, vertigini e atassia. In generale, durante gli studi clinici effettuati con Tolep in monoterapia si sono osservati i seguenti effetti collaterali: astenia, vertigini, disturbi della memoria, cefalea, tremori, disturbi del sonno, parestesie; labilità psichica, tinnito, atassia, depressione, disturbi visivi, diplopia, ansia, perdita di peso, ipotensione posturale. Occasionalmente sono stati segnalati nausea, reazioni di ipersensibilità -come rash cutanei- fluttuante e transitoria leucopenia, lieve aumento delle transaminasi, edema, aumento di peso, iponatriemia, diminuzione della libido nell'uomo, irregolarità del ciclo mestruale, raramente perdita di peso; in casi isolati si è osservato un lieve aumento della fosfatasi alcalina. Nei bambini in politerapia sono stati segnalati: vomito, aggressività, febbre (di origine non nota). Per le analogie con la carbamazepina, si tenga presente la possibilità di più gravi reazioni: dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson; depressione midollare (granulocitopenia, trombocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica); turbe della conduzione cardiaca; ittero colestatico o epatocellulare; proteinuria, riduzione della funzionalità renale, ritenzione urinaria; tromboflebiti, edema dei linfonodi, peggioramento dell'ipertensione arteriosa o di una preesistente coronaropatia, collasso cardiovascolare; riattivazione di psicosi latenti.

04.9 Sovradosaggio - [\[Vedi Indice\]](#).

Non sono disponibili informazioni sul sovradosaggio di Tolep. Non esiste un antidoto specifico. I pazienti con sintomi di avvelenamento dovuto ad un sovradosaggio di Tolep devono essere trattati sintomatologicamente, e il farmaco deve essere rimosso o inattivato. Si raccomanda il controllo delle funzioni vitali, prestando particolare attenzione ai pazienti con disturbi della conduzione cardiaca e con problemi respiratori o con anomalie elettrolitiche. Si raccomanda il ricovero in ospedale.

05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - [\[Vedi Indice\]](#).

05.1 Proprietà farmacodinamiche - [\[Vedi Indice\]](#).

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 sovraccitate, 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).

05.2 Proprietà farmacocinetiche - [\[Vedi Indice\]](#).

- Assorbimento: rapido e praticamente completo, al massimo 95%. - Volume di distribuzione: 0,8 l/kg (metabolita attivo). - Legame proteico: 38% (metabolita attivo). - 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

NOME FARMACO:TOLEP

MESSO IN COMMERCIO NEL 2000 PREZZO DI OGGI €29,21

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 mg/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. Emivita di eliminazione 8-13 ore (metabolita attivo).- **Metabolismo:** 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:** completa entro 10 giorni. Più del 95% della dose somministrata viene escreta con le urine, per lo più sotto forma di metaboliti come metaboliti e circa il 3% con le feci.

05.3 Dati preclinici di sicurezza - [Vedi Indice].

In ratti trattati per 6 mesi con oxcarbazepina si sono verificate modificazioni morfologiche ai reni correlate alla dose, particolarmente nei maschi si sono verificate lesioni epiteliali, dilatazioni dei tubuli, fibrosi glomerulare. I tubuli corticali dilatati contengono gocce e cilindretti di sostanza ialina. La formazione di queste sostanze nei reni di ratti maschi è un fatto comune e forse aumentato dall'oxcarbazepina, quale conseguenza di una eccessiva metabolizzazione a seguito della stimolazione epatica. Similmente, si può spiegare la più elevata incidenza di neuropatie nei ratti trattati per 2 anni con una dose di oxcarbazepina di circa 250 mg/kg. I reni dei ratti trattati per 6 mesi con MHD non mostrano alterazioni patologiche.

Nei cani non si sono verificati effetti collaterali a carico dei reni ascrivibili all'oxcarbazepina o all'MHD. Poiché nell'uomo predomina il metabolita MHD, si pensa che il rischio di nefropatie indotte da oxcarbazepina sia molto basso. Sia i ratti che i topi mostrano un lieve aumento dell'incidenza di tumori epatici dose-dipendenti dopo 2 anni di trattamento con oxcarbazepina. In entrambi i sessi di ratti e topi sono stati trovati epatomi benigni, mentre il carcinoma epatocellulare si è trovato solo nelle femmine. Per analogia al fenobarbitale, nei roditori l'induzione del citocromo P-450 associata alla stimolazione della crescita delle cellule epatiche è la causa più probabile di questo fenomeno. Sulla base dei molti studi di mutagenesi effettuati, inclusi i test di aberrazione cromosomica, che hanno dato risultati negativi, si può escludere un meccanismo genotossico per l'aumento di tumori cerebrali. D'altro canto, l'aumento dei tumori epatici visti con l'oxcarbazepina sembrerebbe essere specie-specifico nel roditore e non collegato all'uomo.

Inoltre, il metabolismo dell'oxcarbazepina è molto diverso negli animali da esperimento rispetto all'uomo, in quanto la riduzione al metabolita MHD rappresenta solo una minore via di metabolizzazione.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - [Vedi Indice].

06.1 Eccipienti - [Vedi Indice].

Silice colloidale anidra, cellulosa microcristallina, metilidrossipropilcellulosa, ferro ossido rosso, ferro ossido giallo, magnesio stearato, carbossimetilcellulosa sodica.

06.2 Incompatibilità - [Vedi Indice].

Nessuna.

06.3 Periodo di validità - [Vedi Indice].

3 anni.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione - [Vedi Indice].

NOME FARMACO:TOLEP

MESSO IN COMMERCIO NEL 2000 PREZZO DI OGGI €29,21

Proteggere

dall'umidità.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

06.5 Natura e contenuto della confezione - [Vedi Indice].

Blister PVC atossico o PVC/PCTFEAstuccio da 50 compresse divisibili da 300 mg.Astuccio da 50 compresse divisibili da 600 mg.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione - [Vedi Indice].

Nessuna.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice].

NOVARTIS

FARMA

S.p.A.S.S.

233 (Varesina) Km 20,5 - 21040 Origgio (VA)

08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice].

Tolep	300	mg	compresse	divisibili	AIC	n.
028304018Tolep	600	mg	compresse	divisibili	AIC	n.
028304020						

09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO - [Vedi Indice].

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE - [Vedi Indice].

15.-999

11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90 - [Vedi Indice].

12.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO - [Vedi Indice].

Ottobre 2000