

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-CARBAMAZEPINE

**Carbamazépine en comprimés USP
200 mg**

**PrAPO-CARBAMAZEPINE CR
Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée
Norme Apotex
200 mg et 400 mg**

Anticonvulsivant

Soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau

Antimaniaque

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

DATE DE RÉVISION :

20 février 2018

Numéro de contrôle : 213038

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	26
SURDOSAGE	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ CLINIQUE.....	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
ESSAIS CLINIQUES.....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	36
TOXICOLOGIE	37
BIBLIOGRAPHIE.....	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	44

PrAPO-CARBAMAZEPINE
Carbamazépine en comprimés USP
200 mg

PrAPO-CARBAMAZEPINE CR
Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée
Norme Apotex
200 mg et 400 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ensemble des ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 200 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale et stéarate de magnésium
Orale	Comprimés à libération contrôlée à 200 mg et à 400 mg	crospovidone, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Épilepsie :

Adultes (> 18 ans)

APO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) est indiqué comme anticonvulsivant administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants.

La carbamazépine est inefficace dans le traitement des absences épileptiques et des crises myocloniques ou atoniques; elle ne prévient pas la généralisation de la décharge épileptique. En outre, une exacerbation des crises peut parfois survenir chez les patients atteints d'absences atypiques.

Enfants (> 6 ans) :

APO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) est indiqué comme anticonvulsivant administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Épilepsie, Adultes et enfants de plus de 12 ans et Enfants de 6 à 12 ans**).

Névrалgie du trijumeau :

Adultes (> 18 ans)

APO-CARBAMAZEPINE est indiqué dans le soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau seulement durant les périodes d'exacerbation de la névralgie du trijumeau essentielle ou primaire (tic douloureux). On ne doit pas l'utiliser en prophylaxie durant les périodes de rémission. Chez certains patients, la carbamazépine a soulagé la névralgie glosso-pharyngienne. Chez les patients qui ne répondent pas à APO-CARBAMAZEPINE ou qui auraient une sensibilité connue à ce médicament, on doit considérer l'utilisation d'autres traitements classiques.

La carbamazépine n'est pas un simple analgésique et on ne doit pas l'utiliser pour soulager les douleurs bénignes du visage ni les céphalées.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité la carbamazépine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de ce groupe d'âge.

Traitement de la manie aiguë et prophylaxie des troubles bipolaires (maniaco-dépressifs) : Adultes (> 18 ans)

On peut administrer APO-CARBAMAZEPINE en monothérapie ou conjointement avec le lithium dans le traitement de la manie aiguë ou en prophylaxie dans les troubles bipolaires (maniaco-dépressifs) chez les patients qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas les médicaments antimaniacaux traditionnels. La carbamazépine peut être utile en remplacement des neuroleptiques chez ces patients. Chez les patients qui souffrent de manie grave, de manie dysphorique ou à cycle rapide et qui ne répondent pas au lithium, il se peut qu'on obtienne une réponse positive avec un traitement par la carbamazépine.

Il importe de noter que les recommandations ci-dessus sont fondées sur une vaste expérience clinique et un certain nombre d'essais cliniques comparatifs avec un traitement actif.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité la carbamazépine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de ce groupe d'âge.

Personnes âgées (> 65 ans)

En raison d'interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique de divers antiépileptiques, la posologie d'APO-CARBAMAZEPINE doit être établie avec précaution chez les patients âgés, et ce, quelle que soit l'indication (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Gériatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

APO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la carbamazépine ou à l'un des ingrédients des comprimés ou de la suspension. Pour obtenir la liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**
- Patients qui présentent une hypersensibilité aux composés tricycliques comme l'amitriptyline, la trimipramine, l'imipramine ou leurs analogues ou métabolites, étant donné que la structure chimique d'APO-CARBAMAZEPINE est similaire à celle de ces composés.
- Patients dont l'anamnèse révèle une maladie hépatique, des antécédents d'aplasie médullaire ou de porphyrie hépatique (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive) ou une maladie grave du sang.
- En association avec ou immédiatement après l'administration d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Patients sous itraconazole ou voriconazole (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Patients présentant un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

SYSTÈME SANGUIN : Au cours de l'administration d'APO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine), des effets indésirables graves, quoique peu fréquents, ont été signalés (très rares cas d'agranulocytose et d'anémie aplasique ayant entraîné la mort). Des cas de leucopénie, de thrombocytopénie, d'ictère hépatocellulaire ou cholestatique et d'hépatite ont également été signalés. Il faut toutefois noter que, dans la plupart des cas, la leucopénie et la thrombocytopénie ont été passagères et n'ont pas été le signe d'une anémie aplasique ou d'une agranulocytose. Il faut donc employer APO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) avec prudence et exercer une surveillance médicale étroite, assortie de fréquentes épreuves de laboratoire, pendant toute la durée du traitement afin de dépister aussi tôt que possible tout signe ou symptôme de dyscrasie sanguine. Il faut cesser l'administration d'APO-CARBAMAZEPINE à la moindre manifestation de dépression médullaire osseuse importante (voir **MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS**).

RÉACTIONS CUTANÉES : Syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : Des réactions cutanées graves et parfois mortelles, y compris l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées en association avec l'emploi de la carbamazépine. Selon les estimations, la fréquence de ces réactions varie de 1 à 6 cas par 10 000 nouveaux utilisateurs dans les pays de race blanche

principalement, mais le risque serait quelque 10 fois plus élevé dans certains pays d'Asie (p. ex., Taïwan, Malaisie et Philippines).

Les allèles HLA (*Human Leukocyte Antigens*)-A*3101 et HLA-B*1502 peuvent être des facteurs de risque de survenue de graves réactions cutanées dues au médicament. Des études à l'échelle du génome, menées de façon rétrospective auprès de populations japonaises et nord-européennes, ont permis de constater un lien entre les réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption cutanée maculopapulaire) associées à l'emploi de la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A*3101 chez ces patients. De même, des études ayant réuni de faibles échantillons de patients chinois d'ethnie Han ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle HLA-B*1502, qui se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'Asie[†]. Par conséquent, on recommande aux médecins d'envisager le dépistage par génotypage des allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 dans les populations qui présentent une prédisposition génétique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Ascendance et allèle du gène HLA-A* et *Ascendance et allèle du gène HLA-B*). Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information à ce sujet, l'emploi d'APO-CARBAMAZÉPINE et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les porteurs des allèles HLA* 3101 ou HLA-B*1502 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Ascendance et allèle du gène HLA-A* et *Ascendance et allèle du gène HLA-B* ainsi que *Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B* ci-après).

Traitement recommandé en cas de réaction cutanée : On doit cesser l'administration d'APO-CARBAMAZÉPINE au moindre signe d'éruption cutanée, sauf si le médicament n'est manifestement pas en cause. En présence de signes ou de symptômes évocateurs du syndrome de Stevens-Johnson, on ne doit pas reprendre l'administration de ce produit, mais plutôt envisager un traitement de rechange. Il faut éviter l'emploi d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson chez les patients ayant présenté une réaction cutanée grave lors d'un traitement avec APO-CARBAMAZÉPINE.

CARCINOGENICITÉ : Des études de toxicité à long terme chez le rat ont révélé la possibilité d'effets carcinogènes (voir TOXICOLOGIE). Par conséquent, avant de prescrire APO-CARBAMAZÉPINE à un patient, il faut peser le risque que cela comporte par rapport aux avantages éventuels.

[†] Les données suivantes fournissent une estimation approximative de la fréquence de l'allèle HLA-B*1502 dans diverses populations : de 2 à 12 % dans les populations chinoises d'ethnie Han, environ 8 % dans les populations thaïlandaises, plus de 15 % dans les populations philippines et certaines populations malaisiennes, environ 2 % en Corée et 6 % en Inde. La fréquence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable chez les personnes de descendance européenne, dans plusieurs populations africaines, chez les peuples indigènes des Amériques, les populations hispaniques étudiées et chez les Japonais (< 1 %). Les fréquences estimées comportent des limites en raison de la grande variabilité de l'allèle qui existe dans certains groupes ethniques, des difficultés à confirmer l'origine ethnique et de la possibilité d'ascendance mixte.

Pharmacogénomique

De plus en plus de données font état du rôle des différents allèles HLA dans la prédisposition des patients à des effets indésirables à médiation immunitaire.

Ascendance et allèle du gène HLA-A

La fréquence de l'allèle HLA-A*3101, une variante héréditaire du gène HLA-A, varie grandement d'un groupe ethnique à un autre, et sa fréquence est d'environ 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10 % dans la population japonaise. La fréquence de cet allèle est estimée à moins de 5 % dans la majorité des populations d'Australie, d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Nord, bien qu'il existe quelques exceptions où cette fréquence varie de 5 à 12 %. Une fréquence supérieure à 15 % a été estimée dans certains groupes ethniques d'Amérique du Sud (Argentine et Brésil), d'Amérique du Nord (Navajo et Sioux, aux États-Unis, et Seris, dans l'État de Sonora, au Mexique) et du sud de l'Inde (Tamil Nadu); une fréquence de 10 à 15 % a été observée dans d'autres groupes ethniques autochtones de ces mêmes régions.

Il convient d'envisager le dépistage de l'allèle HLA-A*3101 chez les patients qui descendent de populations qui présentent une prédisposition génétique (par exemple, patients issus des populations suivantes : japonaises ou blanches, autochtones des Amériques, hispaniques, sud-indiennes, et personnes d'ascendance arabe), avant d'amorcer le traitement par APO-CARBAMAZEPINE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B). On doit éviter d'employer APO-CARBAMAZEPINE chez les patients porteurs de l'allèle HLA-A*3101, à moins que les bienfaits éventuels l'emportent clairement sur les risques. Le dépistage n'est généralement pas recommandé chez les patients qui reçoivent déjà APO-CARBAMAZEPINE, étant donné que le risque de survenue du syndrome de Stevens-Johnson/d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, de pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, et d'éruption cutanée maculopapulaire se limite principalement aux premiers mois de traitement, sans égard à l'état de porteur ou non de l'allèle HLA-A*3101 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B).

Ascendance et allèle du gène HLA-B

Des études portant sur de faibles échantillons de patients chinois de l'ethnie Han traités par la carbamazépine ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle héréditaire HLA-B*1502, un variant allélique hérité du gène HLA-B. Le gène HLA-B se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'Asie. Selon les résultats de ces études, la présence de l'allèle HLA-B*1502 pourrait contribuer à accroître le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse lié à la carbamazépine chez les patients d'ascendance asiatique. Les médecins devraient par conséquent envisager le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B*1502 chez ces patients. Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information, l'emploi d'APO-CARBAMAZEPINE et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-

Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les porteurs de l'allèle HLA-B*1502.

Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B

Le dépistage par génotypage des allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 a des limites importantes et ne doit jamais se substituer à la vigilance clinique et à une prise en charge adéquates du patient. De nombreux patients porteurs de l'allèle HLA-A*3101 et traités par APO-CARBAMAZEPINE ne souffriront pas d'un syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, de pustulose exanthématique aiguë généralisée ni d'éruption cutanée maculopapulaire et les patients négatifs pour HLA-A*3101 de toute appartenance ethnique peuvent quand même développer ces réactions cutanées graves. De même, nombreux sont les porteurs asiatiques de l'allèle HLA-B*1502 traités à l'aide d'APO-CARBAMAZEPINE qui seront épargnés par le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, et ces réactions peuvent quand même se produire, quoique rarement, chez des patients de toute origine ethnique négatifs pour HLA-B*1502. Aucune étude n'a été menée sur le rôle d'autres facteurs tels que la dose d'antiépileptiques, l'observance thérapeutique, la prise d'autres médicaments en parallèle, la présence d'affections concomitantes et le degré de surveillance dermatologique dans l'apparition de la morbidité connexe de ces réactions indésirables cutanées graves.

Il faut par ailleurs se rappeler que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse apparaissent, le cas échéant, au cours des premiers mois suivant l'instauration du traitement chez plus de 90 % des sujets. Il est bon d'en tenir compte avant de décider de soumettre à un dépistage génétique un patient à risque qui prend APO-CARBAMAZEPINE.

On a constaté que le repérage des sujets porteurs de l'allèle HLA-B*1502 et le fait d'éviter le traitement par la carbamazépine chez ces derniers réduisent la fréquence des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse associés à la carbamazépine.

Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une réaction cutanée grave telle que le syndrome de Stevens-Johnson ou l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse apparaissent, il faut cesser immédiatement l'administration d'APO-CARBAMAZEPINE.

Hypersensibilité

L'administration d'APO-CARBAMAZEPINE peut déclencher des réactions d'hypersensibilité, notamment la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, soit un syndrome multi-organique pouvant apparaître tardivement qui se manifeste par de la fièvre, une éruption cutanée, une vasculite, une lymphadénopathie, une atteinte s'apparentant à un lymphome, de l'arthralgie, une leucopénie, de l'éosinophilie et une hépato-splénomégalie, des anomalies aux épreuves de la fonction hépatique et un syndrome d'aplasie de la voie biliaire principale (et disparition des canaux biliaires intrahépatiques); ces symptômes peuvent apparaître seuls ou en association. Un ou plusieurs organes ou appareils, tels que la peau, le foie, les poumons, les reins, le pancréas,

le myocarde, la moelle osseuse, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques et le côlon peuvent être touchés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'allèle HLA-A*3101 a été associé à la survenue de cas de syndrome d'hypersensibilité, y compris l'éruption cutanée maculopapulaire.

En général, on doit cesser immédiatement le traitement par APO-CARBAMAZEPINE en présence de signes et de symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité, et envisager un traitement de rechange.

Les patients qui ont connu des réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine devraient être informés que l'oxcarbazépine (Trileptal^{MD}) pourrait provoquer le même type de réaction chez environ 25 à 30 % d'entre eux.

Des réactions d'hypersensibilité croisée peuvent survenir entre la carbamazépine et la antiépileptiques aromatiques (p. ex., la phénytoïne, la primidone et le phénobarbital).

Généralités

Une tolérance envers l'action de la carbamazépine peut se manifester après quelques mois de traitement et il faut chercher à la dépister (voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**). APO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être administré en concomitance avec la delavirdine, un agent antirétroviral, en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance à la delavirdine ou à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Effets anticholinergiques

À l'instar d'autres composés tricycliques, la carbamazépine exerce une action anticholinergique modérée qui est la cause de certains de ses effets indésirables. En conséquence, on doit, si l'on ne peut faire autrement, prescrire ce médicament avec beaucoup de prudence chez les patients qui présentent une augmentation de la pression intraoculaire ou une rétention urinaire.

Chutes

Le traitement par APO-CARBAMAZEPINE a été associé à des effets tels : ataxie, étourdissements, somnolence, hypotension, confusion mentale et sédation (voir Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation). Ces effets peuvent entraîner des chutes et, conséquemment, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients atteints d'une maladie ou d'un trouble, ou soignés par des médicaments qui peuvent exacerber ces effets, une évaluation complète du risque de chute doit être envisagée périodiquement au cours d'un traitement prolongé par APO-CARBAMAZEPINE.

Carcinogenèse et mutagenèse

Des études de toxicité à long terme chez les rats ont révélé la possibilité d'effets carcinogènes (voir **TOXICOLOGIE**). Par conséquent, avant de prescrire APO-CARBAMAZEPINE à un patient, il faut peser le risque que cela comporte par rapport aux avantages éventuels.

Troubles cardiovasculaires

On recommande la prudence lors de l'administration d'APO-CARBAMAZEPINE chez les patients dont l'anamnèse révèle une maladie coronarienne, une cardiopathie organique ou une insuffisance cardiaque congestive. La carbamazépine peut supprimer l'automatisme ventriculaire par son effet dépresseur de membrane qui ressemble à celui de la quinidine et de la procaïnamide, associé à la suppression de la dépolarisation de phase 4 de la fibre myocardique (voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**).

Si l'on soupçonne une anomalie du système de la conduction, il faut obtenir un ECG avant d'administrer APO-CARBAMAZEPINE afin d'exclure les patients atteints de bloc auriculo-ventriculaire.

Troubles osseux

L'emploi prolongé d'antiépileptiques, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, la lamotrigine et le valproate de sodium, est associé à un risque de diminution de la densité minérale osseuse pouvant entraîner l'affaiblissement et la fragilité des os.

Troubles endocriniens et métaboliques

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie sont survenus chez des patients traités par la carbamazépine. Bien qu'elle survienne chez 10 à 15 % des patients qui prennent de la carbamazépine, l'hyponatrémie est rarement symptomatique ou suffisamment grave pour entraîner une rétention liquidienne. Il faut mesurer les concentrations sériques de sodium avant d'entreprendre un traitement par la carbamazépine chez les patients présentant une affection rénale associée à une hyponatrémie ou recevant d'autres médicaments connus pour réduire la natrémie (par exemple, des diurétiques ou des agents associés à une sécrétion inappropriée de vasopressine). Il convient de mesurer les concentrations sériques de sodium environ deux semaines après l'amorce du traitement, puis à intervalles mensuels au cours des trois premiers mois du traitement, ou selon ce que commande l'état du patient. Le risque d'hyponatrémie est particulièrement élevé chez les personnes âgées et les patients ayant une fonction rénale affaiblie. En présence d'hyponatrémie, il est essentiel de soumettre le patient à une restriction hydrique, si l'état clinique de ce dernier l'indique.

Hypothyroïdie

Puisque la carbamazépine peut réduire les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes par induction enzymatique, il faut augmenter la dose de l'hormonothérapie substitutive de la thyroïde chez les patients atteints d'hypothyroïdie.

Au moment d'ajuster la posologie d'un tel traitement chez les patients traités par APO-CARBAMAZEPINE, particulièrement les enfants, il est conseillé de mesurer les taux

d'hormones thyroïdiennes en raison du risque d'hypothyroïdie et d'effets indésirables à long terme sur la croissance associé à une variation non détectée du taux d'hormones thyroïdiennes.

Troubles neurologiques

Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie

L'interruption soudaine du traitement par APO-CARBAMAZEPINE peut précipiter les crises d'épilepsie; l'administration de la carbamazépine doit donc être cessée graduellement sur une période de six mois. Chez les patients épileptiques, on recommande d'effectuer le changement au nouvel antiépileptique sous couverture d'un médicament approprié.

On doit administrer APO-CARBAMAZEPINE avec prudence lorsque le patient a des crises de types mixtes qui comprennent des absences, typiques ou atypiques. APO-CARBAMAZEPINE peut en effet exacerber ces crises. Dans une telle éventualité, interrompre l'administration d'APO-CARBAMAZEPINE.

L'apparition d'effets indésirables sur le SNC pourrait être une manifestation d'un surdosage relatif ou d'une fluctuation importante des concentrations plasmatiques. Dans ces cas, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques. Un certain nombre d'investigateurs ont signalé une détérioration des anomalies électroencéphalographiques associées à des altérations focales, et une plus grande fréquence d'enregistrements indiquant une activité bêta nulle lors de l'emploi de la carbamazépine en polythérapie (voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**).

Conduite automobile et manœuvre de machines

La capacité des patients à réagir peut être diminuée, tant par la maladie (crises d'épilepsie) que par les effets indésirables du traitement par la carbamazépine (étourdissements, somnolence, ataxie, diplopie, troubles de l'accommodation et vision trouble). Il faut recommander aux patients de s'abstenir de conduire un véhicule, de faire fonctionner une machine complexe ou d'entreprendre toute autre activité pouvant comporter des risques jusqu'à ce qu'ils aient acquis suffisamment d'expérience avec la prise de la carbamazépine pour être en mesure de déterminer si elle altère ou non leurs facultés mentales et/ou motrices.

Troubles psychiatriques

En raison de la relation étroite qui existe entre la carbamazépine et les autres composés tricycliques, il est possible que la carbamazépine réveille une psychose latente ou provoque chez les personnes âgées de l'agitation ou de la confusion, surtout si d'autres médicaments sont administrés en concomitance. On recommande aussi la prudence chez les patients qui présentent une dépendance à l'alcool.

Idées et comportement suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été signalés chez des patients recevant des antiépileptiques, et ce, dans plusieurs indications. Tous les patients sous antiépileptiques, quelle que soit l'indication du traitement, doivent faire l'objet d'une surveillance visant la détection de tout signe d'idées ou de comportement suicidaires et, le cas échéant, être soumis au traitement qui s'impose. Il faut aviser les patients (et leurs aidants) de consulter un médecin advenant l'apparition de signes d'idées ou de comportement suicidaires.

Selon les résultats d'une méta-analyse, menée par la FDA, d'essais randomisés comparatifs avec placebo ayant porté sur l'emploi d'antiépileptiques contre diverses affections, le risque d'idées et de comportement suicidaires est légèrement accru chez les patients traités par ces agents. On ignore quel mécanisme sous-tend ce risque.

La méta-analyse a porté sur 43 892 patients ayant pris part aux essais cliniques comparatifs avec placebo. Chez quelque 75 % d'entre eux, le traitement visait une affection autre que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas non épileptiques, l'agent (antiépileptique ou placebo) était administré en monothérapie. En revanche, chez la plupart des quelque 25 % des patients restants, qui eux souffraient d'épilepsie, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré comme adjuvant à d'autres antiépileptiques (autrement dit, les sujets des deux groupes recevaient au moins un antiépileptique). Par conséquent, le faible accroissement du risque d'idées et de comportement suicidaires observé lors de la méta-analyse (0,43 % chez les patients sous antiépileptiques p/r à 0,24 % chez les patients sous placebo) relève largement des résultats obtenus chez les sujets qui recevaient une monothérapie (antiépileptique ou placebo) visant une affection autre que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude n'a pas permis d'estimer le risque d'idées et de comportement suicidaires chez les patients qui prenaient les médicaments en question contre l'épilepsie proprement dite puisque, d'une part, cette population était en minorité et que, d'autre part, aucune comparaison directe ne pouvait être effectuée entre antiépileptique et placebo dans cette population, car les groupes recevaient tous deux un traitement antiépileptique adjuvant.

Risque de suicide chez les patients atteints de trouble bipolaire

Les patients atteints de trouble bipolaire peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes dépressifs ou avoir des idées ou des comportements suicidaires, et ce, peu importe s'ils prennent ou non des médicaments contre ce trouble. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes cliniques d'aggravation (y compris l'émergence de nouveaux symptômes) et les symptômes suicidaires, particulièrement au début d'un cycle de traitement ou lors de modifications de la posologie.

De plus, les patients ayant des antécédents de comportement ou de pensées suicidaires, les patients ayant des idées suicidaires d'importance avant l'amorce du traitement et les jeunes adultes sont exposés à un risque accru d'idées suicidaires et de tentatives de suicide et doivent, par conséquent, être étroitement surveillés pendant le traitement.

Les patients doivent être mis au courant de la nécessité de surveiller leur état (y compris l'émergence de nouveaux symptômes) et l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires ou encore d'envies de se faire du mal, et leurs aidants doivent également en être avisés. On doit également leur recommander de consulter immédiatement un médecin en présence de tels symptômes.

Pour diminuer le risque de surdosage, il est recommandé de prescrire la plus petite quantité de comprimés qui permette une prise en charge satisfaisante, et ce, quel que soit le médicament prescrit, y compris APO-CARBAMAZEPINE.

Fonction sexuelle/reproduction

De rares cas de diminution de la fertilité masculine et/ou de spermatogenèse anormale ont été signalés.

Troubles cutanés

Les réactions cutanées légères, par exemple, des cas isolés d'exanthème maculaire ou maculopapuleux, disparaissent habituellement en l'espace de quelques jours ou de quelques semaines, à mesure que le traitement se poursuit ou à la suite d'une diminution de la dose. Il faut toutefois garder le patient sous surveillance étroite en raison de l'apparition possible, quoique rare, du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes, RÉACTIONS CUTANÉES).

En plus d'être associé à de graves réactions indésirables cutanées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), l'allèle HLA-A*3101 a été lié à des réactions indésirables cutanées moins graves attribuables à l'emploi de la carbamazépine, et il pourrait être indicateur du risque de réactions telles que le syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants et une éruption cutanée bénigne (maculopapulaire).

Cependant, on n'a pas constaté que l'allèle HLA-B*1502 pouvait être indicateur du risque de survenue de ces réactions cutanées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ascendance et allèle du gène HLA-A).

Populations particulières

Femmes enceintes

Grossesse

Il faut exercer une grande prudence chez les femmes épileptiques enceintes ou qui ont l'intention de le devenir.

Chez les femmes en âge de procréer, il faut autant que possible prescrire APO-CARBAMAZEPINE en monothérapie, puisque l'incidence d'anomalies congénitales chez les enfants des mères qui ont pris plus d'un antiépileptique est plus élevée que chez celles qui ont pris un seul antiépileptique. Le risque de malformations suivant l'exposition à la carbamazépine en association avec d'autres médicaments varie en fonction des médicaments utilisés en concomitance et peut être plus élevé en présence d'associations médicamenteuses comportant du valproate.

Lorsqu'une patiente prenant APO-CARBAMAZEPINE tombe enceinte ou lorsqu'on doit amorcer un traitement par APO-CARBAMAZEPINE au cours d'une grossesse, il faut peser

les avantages attendus du traitement par rapport aux risques que cela présente, plus particulièrement durant les trois premiers mois de la grossesse. Le traitement par APO-CARBAMAZEPINE ne devrait pas être interrompu ou refusé aux patientes qui éprouvent des crises majeures, en raison des risques que présente l'état de mal épileptique accompagné d'hypoxie pour la mère et le fœtus. Pendant la grossesse, on ne doit pas interrompre un traitement antiépileptique efficace, puisqu'une aggravation de la maladie pourrait survenir au détriment de la mère et du fœtus.

À l'instar de tous les principaux antiépileptiques, on a signalé que la carbamazépine pourrait accroître le risque de malformations. Des troubles du développement et des malformations, y compris le spina bifida et d'autres anomalies congénitales telles que des malformations cranio-faciales et des anomalies du système cardiovasculaire, l'hypospadias et d'autres systèmes de l'organisme ont été signalés en association avec la carbamazépine.

Il n'existe pas de preuves concluantes à cet effet provenant d'études contrôlées portant sur la carbamazépine en monothérapie. Il faut donc discuter avec les patientes de l'éventualité d'un risque accru de malformations et leur offrir la possibilité de faire un dépistage prénatal.

Surveillance et prévention

Il est bien connu qu'une carence en acide folique se manifeste durant la grossesse. On a rapporté que les antiépileptiques aggravent cette carence, ce qui peut contribuer à une augmentation de l'incidence de malformations chez les enfants des femmes épileptiques traitées. On recommande donc d'administrer des suppléments d'acide folique avant et pendant la grossesse.

Chez le nouveau-né

Afin de prévenir les hémorragies néonatales, on recommande d'administrer de la vitamine K₁ à la mère pendant les dernières semaines de la grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

On a signalé des cas d'hépatite cholestatique chez des nouveau-nés exposés à la carbamazépine pendant la grossesse. Il faut donc surveiller de près les nourrissons nés de mères ayant été traitées par la carbamazépine afin de détecter la présence d'effets hépatobiliaires indésirables. Quelques cas de crises d'épilepsie et de dépression respiratoire chez le nourrisson ont été associés à l'emploi de comprimés de carbamazépine en concomitance avec d'autres anticonvulsivants chez la mère. Des vomissements, de la diarrhée ou une diminution de l'alimentation chez le nouveau-né ont également été associés, dans quelques cas, à l'emploi de comprimés de carbamazépine chez la mère. Ces réactions peuvent être le reflet d'un syndrome de sevrage néonatal.

Femmes aptes à procréer et méthodes de contraception

En raison d'un phénomène d'induction enzymatique, la carbamazépine peut rendre inefficaces les contraceptifs oraux renfermant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Par conséquent, on doit recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive de rechange pendant l'emploi de la carbamazépine.

Il faut savoir que la carbamazépine peut nuire à la fiabilité des contraceptifs oraux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Femmes qui allaitent

La carbamazépine passe dans le lait maternel dans une proportion de 25 à 60 % de la concentration plasmatique. Il n'existe pas de données sur l'effet à long terme de l'allaitement, mais on a fait état de cas d'hépatite cholestatique chez des nouveau-nés exposés à la carbamazépine pendant l'allaitement. Il faut donc peser les avantages de l'allaitement au sein par rapport aux risques pour le nourrisson avant de décider s'il faut cesser l'allaitement ou l'emploi d'APO-CARBAMAZEPINE, et ce, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère. Il importe donc d'observer attentivement les nourrissons allaités par des mères qui reçoivent de la carbamazépine, afin de déceler toute manifestation indésirable telle que somnolence, réactions allergiques cutanées et troubles hépatobiliaires.

Personnes âgées (> 65 ans) :

En raison d'interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique de divers antiépileptiques, la posologie d'APO-CARBAMAZEPINE doit être établie avec précaution chez les patients âgés. Ainsi, il faut en général amorcer le traitement à la plus faible dose recommandée, compte tenu de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que d'affections concomitantes chez ces patients.

Surveillance et épreuves de laboratoire

APO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) doit être prescrit uniquement après un examen minutieux des risques et des avantages chez les patients ayant des antécédents cardiaques, hépatiques ou rénaux, ou qui ont présenté des réactions hématologiques à d'autres médicaments, ou chez qui on a dû interrompre le traitement par APO-CARBAMAZEPINE. **On doit exercer une surveillance clinique étroite et faire des épreuves de laboratoire durant tout le traitement.** En présence de signes ou de symptômes pathologiques ou d'anomalies dans les épreuves de laboratoire évoquant une dyscrasie sanguine ou un trouble hépatique, il faut cesser immédiatement l'administration d'APO-CARBAMAZEPINE et procéder à une réévaluation complète du cas.

Fonction médullaire

Avant d'instituer le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, il convient de faire des numérations globulaires complètes, y compris des plaquettes et éventuellement des réticulocytes et mesures du fer sérique.

Si l'on observe une faible numération ou une baisse des leucocytes ou des plaquettes durant le traitement, il faut faire des numérations globulaires complètes et surveiller étroitement le patient. La leucopénie asymptomatique fluctuante non progressive que l'on observe n'exige généralement pas l'arrêt du traitement par APO-CARBAMAZEPINE. Cependant, il faut interrompre le traitement par APO-CARBAMAZEPINE lorsque le patient présente une leucopénie progressive ou

accompagnée de manifestations cliniques telles que fièvre ou mal de gorge, ce qui peut indiquer le début d'une dépression médullaire osseuse importante.

Vu le risque d'apparition soudaine de dyscrasie sanguine grave, il faut renseigner le patient sur les signes et symptômes toxiques précoces d'un trouble hématologique, de même que sur les symptômes d'une réaction cutanée ou hépatique. En cas de réactions telles que fièvre, mal de gorge, éruptions cutanées, ulcères dans la bouche, prédisposition aux ecchymoses, hémorragies pétéchiales ou purpuriques, le patient devra consulter immédiatement son médecin.

Fonction hépatique

Il faut établir des valeurs de base et effectuer des épreuves de la fonction hépatique périodiquement, plus particulièrement chez les personnes âgées et les patients qui ont des antécédents de maladie hépatique. On doit cesser d'administrer APO-CARBAMAZEPINE immédiatement en cas d'aggravation de la dysfonction hépatique ou de maladie hépatique active.

Fonction rénale

Effectuer des analyses d'urine complètes ainsi que des mesures de l'azote uréique sanguin avant le traitement et périodiquement par la suite.

Examens ophtalmiques

La carbamazépine a été associée à des altérations pathologiques de l'œil. On recommande de faire des examens périodiques du fond de l'œil au moyen d'une lampe à fente et d'une tonométrie.

Concentrations plasmatiques

Bien que la corrélation soit plutôt faible entre la posologie et les concentrations plasmatiques de carbamazépine, et entre les niveaux plasmatiques et l'efficacité clinique ou la tolérabilité, il peut être utile de surveiller les concentrations plasmatiques dans les situations suivantes : forte augmentation de la fréquence des crises (vérifier l'observance du patient); durant la grossesse; chez les enfants et les adolescents; lorsqu'on soupçonne des troubles d'absorption ou une toxicité, surtout lorsque le patient prend plus d'un médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables les plus fréquents à la suite de l'administration de la carbamazépine en comprimés ont été des troubles du SNC (par exemple, somnolence, céphalées, manque d'équilibre en position debout, diplopie, étourdissements); des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), et des réactions allergiques cutanées. Ces manifestations n'apparaissent habituellement qu'en début de traitement, lorsque la dose initiale est trop élevée ou chez des

patients âgés. Il est rare que leur importance exige l'arrêt du traitement par la carbamazépine en comprimés, et une dose initiale faible peut souvent réduire au minimum ces réactions.

L'apparition d'effets indésirables sur le SNC pourrait être une manifestation d'un surdosage relatif ou d'une fluctuation importante des concentrations plasmatiques. Dans ces cas, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques.

Les effets indésirables plus graves sont de nature hématologique, hépatique, cardiovasculaire et dermatologique et exigent l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables suivants, observés dans le cadre d'essais cliniques et de la pharmacovigilance, sont classés selon les termes du MedDRA. Les catégories de fréquence se fondent sur la convention suivante (CIOMS III) : fréquents ($\geq 1/10$); courants ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu courants ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); cas isolés ($< 1/10\ 000$).

Affections du système lymphatique ou sanguin

Fréquentes : leucopénie.

Courantes : éosinophilie, thrombocytopénie.

Rares : leucocytose, lymphadénopathie.

Cas isolés : agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, érythroblastopénie chronique acquise, anémie macrocytaire, anémie mégaloblastique, réticulocytose, purpura thrombocytopénique et anémie hémolytique. Dans quelques cas, ces réactions ont provoqué la mort.

Troubles hépatiques

Rares : hépatite de type cholestatique, parenchymateuse (hépatocellulaire) ou mixte, syndrome de disparition des canaux biliaires, ictère.

Cas isolés : insuffisance hépatique, trouble hépatique granulomateux.

Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés

Fréquents : éruptions érythémateuses, urticaire pouvant être grave, eczéma allergique et éruptions cutanées.

Peu courants : dermatite exfoliative.

Rares : lupus érythémateux disséminé, prurit.

Cas isolés : syndrome de Stevens-Johnson[‡], érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), réactions de photosensibilité, érythème polymorphe, érythème noueux, troubles pigmentaires, purpura, acné, diaphorèse, alopecie, névrodermite, hirsutisme.

[‡] Réaction considérée comme rare dans certains pays d'Asie. Voir MISES EN GARDE.

Troubles du système nerveux

Fréquents : ataxie, étourdissements, somnolence.

Courants : augmentation des crises motrices (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**), diplopie, céphalées.

Peu courants : mouvements involontaires anormaux (par exemple, tremblements, astérisis, dystonie, tics), nystagmus.

Rares : dyskinésie, parésie, troubles des mouvements de l'œil, anomalies de l'élocution (par exemple, dysarthrie ou langue pâteuse), choréo-athétose, neuropathie périphérique, paresthésie, faiblesse musculaire.

Cas isolés : syndrome malin des neuroleptiques, méningite à liquide clair s'accompagnant de myoclonie et d'éosinophilie périphérique, dysgueusie.

Troubles cardiaques

Rares : troubles de la conduction (y compris un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré).

Cas isolés : arythmies, syndrome de Stokes-Adams chez les patients atteints de bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, aggravation d'une cardiopathie coronarienne. Certaines de ces complications cardiovasculaires se sont soldées par un décès. L'infarctus du myocarde et les arythmies ont été signalés avec d'autres composés tricycliques.

Troubles vasculaires

Rares : hypertension ou hypotension.

Cas isolés : collapsus circulatoire, thromboembolie (par exemple; embolie pulmonaire), thrombophlébite.

Troubles psychiatriques

Rares : hallucinations (visuelles ou auditives), dépression, loquacité, agitation, anorexie, impatience musculaire, état de confusion.

Cas isolés : activation d'une psychose. Des cas isolés de tentative de suicide et de suicide ont été signalés, cependant aucune relation causale n'a été établie.

Troubles rénaux et urinaires

Cas isolés : néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale, dysfonction rénale (par exemple, albuminurie, glycosurie, hématurie, oligurie parfois associée à une hausse de la pression artérielle, et hausse de l'azote uréique sanguin/azotémie), rétention urinaire, fréquence urinaire.

Troubles de l'appareil reproducteur

Cas isolés : dysfonctionnement sexuel/troubles érectiles, spermatogenèse anormale (avec diminution du nombre et/ou de la motilité des spermatozoïdes).

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : vomissements, nausées.

Courants : sécheresse de la bouche et de la gorge.

Peu courants : diarrhée, constipation.

Rares : douleur abdominale.

Cas isolés : pancréatite, glossite, stomatite.

Troubles oculaires

Courants : troubles de l'accommodation (par exemple, vision brouillée).

Cas isolés : opacité cristallinienne, conjonctivite, changements réiniens.

Troubles auriculaires et labyrinthiques

Cas isolés : troubles de l'ouïe (par exemple, acouphène, hyperacousie, hypoacousie), modification de la perception des tonalités.

Troubles endocriniens

Courants : œdème, rétention liquidienne, gain pondéral, hyponatrémie et réduction de l'osmolalité sanguine à cause de la survenue d'un effet semblable à celui de l'hormone antidiurétique (ADH), résultant en cas isolés d'intoxication par l'eau accompagnée de léthargie, vomissements, céphalées, état de confusion et troubles neurologiques.

Cas isolés : galactorrhée, gynécomastie.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Rares : carence en acide folique, diminution de l'appétit.

Cas isolés : porphyrie aiguë (porphyrie aiguë intermittente et porphyrie variegata), porphyrie non aiguë (porphyrie cutanée tardive).

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Cas isolés : troubles du métabolisme osseux (baisse de la calcémie et du taux sanguin de 25-hydroxycholecalciférol) menant à l'ostéomalacie ou à l'ostéoporose, arthralgie, myalgie, spasmes musculaires.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Cas isolés : hypersensibilité pulmonaire caractérisée par de la fièvre, une dyspnée, une pneumopathie ou une pneumonie.

Troubles du système immunitaire

Rares : hypersensibilité multi-organique retardée accompagnée de fièvre, éruptions cutanées, vasculite, lymphadénopathie, pseudolymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépatosplénomégalie, anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique et syndrome de disparition des canaux biliaires (destruction et disparition des canaux biliaires intrahépatiques), se présentant en associations diverses. D'autres organes peuvent aussi être touchés (poumons, reins, pancréas, myocarde, côlon).

Cas isolés : réaction anaphylactique, œdème de Quincke, hypogammaglobulinémie.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquents : fatigue.

Résultats d'épreuves de laboratoire

Fréquents : élévation de la gamma-glutamyltransférase (imputable à l'induction enzymatique hépatique), habituellement non cliniquement significative.

Courants : élévation de la phosphatase alcaline.

Peu courants : élévation des transaminases.

Cas isolés : augmentation de la pression intraoculaire, hypercholestérolémie, hausse du cholestérol HDL, hausse des triglycérides sanguins. Anomalies dans les épreuves de la fonction thyroïdienne : baisse de la L-thyroxine, (thyroxine libre, thyroxine, tri-iodothyronine) et hausse de la thyrostimuline sanguine, augmentation de prolactinémie (habituellement sans manifestations cliniques).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants sont tirés de la pharmacovigilance appliquée à carbamazépine et proviennent de déclarations spontanées et de cas mentionnés dans la littérature. Étant donné que ces effets sont déclarés de façon volontaire par une population de taille incertaine, il est impossible d'évaluer avec fiabilité leur fréquence; c'est pourquoi cette dernière est qualifiée d'inconnue. Les effets indésirables suivants sont classés selon les termes du MedDRA. Les manifestations indésirables touchant chaque appareil, système ou organe sont énumérées en ordre décroissant de gravité.

Affections du système lymphatique ou sanguin : aplasie médullaire.

Troubles gastro-intestinaux : colite.

Troubles du système immunitaire : éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux.

Infections et infestations : réactivation de l'herpèsvirus humain de type 6.

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : chute (associée aux effets du traitement par carbamazépine tels que l'ataxie, les étourdissements, la somnolence, l'hypotension, la confusion mentale et la sédation) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Résultats d'épreuves de laboratoire : diminution de la densité osseuse.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : fractures.

Troubles du système nerveux : sédation, trouble de la mémoire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : pustulose exanthématique aiguë généralisée, kératose lichénoïde, onychomadèse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) est la principale enzyme responsable du métabolisme de la carbamazépine.

Inhibition enzymatique

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 peut accroître les concentrations plasmatiques de carbamazépine et entraîner des effets indésirables. Les agents dont on sait ou dont on s'attendrait à ce qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de carbamazépine comprennent les suivants : cimétidine, danazol, diltiazem, macrolides, érythromycine, troléandomycine, clarithromycine, fluoxétine, fluvoxamine, néfazodone, loratadine, terfénaire, isoniazide, niacinamide, nicotinamide, propoxyphène, dérivés azolés (p. ex., kétoconazole, itraconazole, fluconazole), acétazolamide, vérapamil, jus de pamplemousse, inhibiteurs de la protéase, valproate[§].

On a établi l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine comme responsable de la formation du dérivé 10,11-transdiol du métabolite 10,11-époxyde de la carbamazépine. Aussi l'administration conjointe d'inhibiteurs de l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine risque-t-elle d'augmenter les concentrations plasmatiques de ce dernier. Le valproate, la quétiapine, le felbamate

[§] Augmente les concentrations du métabolite actif 10,11-époxyde.

et la loxapine comptent au nombre des agents reconnus ou présumés capables d'inhiber l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine.

Induction enzymatique

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut accélérer le métabolisme de la carbamazépine, ce qui risque de réduire les concentrations sériques de carbamazépine et l'effet thérapeutique. De même, l'interruption du traitement par un inducteur du CYP3A4 peut ralentir le métabolisme de la carbamazépine et faire augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine.

Les agents dont on sait ou dont on s'attendrait à ce qu'ils abaissent les concentrations plasmatiques de carbamazépine comprennent les suivants : cisplatine, chlorhydrate de doxorubicine, felbamate*, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, methsuximide, théophylline.

La carbamazépine est un puissant inducteur du CYP3A4 et d'autres systèmes enzymatiques hépatiques de phase I et de phase II, et risque donc d'abaisser les concentrations plasmatiques des médicaments concomitants principalement métabolisés par le CYP3A4 par induction de leur métabolisme.

À l'instar d'autres médicaments psychoactifs, la carbamazépine peut réduire la tolérance à l'alcool; il est donc recommandé de s'abstenir de prendre de l'alcool durant le traitement.

Interactions médicament-médicament

Effets de la carbamazépine sur les concentrations plasmatiques d'agents concomitants

La carbamazépine peut abaisser les concentrations plasmatiques ou diminuer, voire annuler, l'activité de certains médicaments. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments suivants selon les besoins cliniques lorsqu'ils sont administrés conjointement avec APO-CARBAMAZEPINE :

Analgésiques, agents anti-inflammatoires : buprénorphine, méthadone, paracétamol (l'administration à long terme de la carbamazépine et du paracétamol [acétaminophène] peut être associée à de l'hépatotoxicité), phénazone (antipyrine), tramadol.

Antibiotiques : doxycycline, rifabutine.

Anticoagulants : anticoagulants oraux (warfarine, phenprocoumone, dicoumarol, acénocoumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban).

Antidépresseurs : bupropion, citalopram, miansérine, néfazodone, sertraline, trazodone, antidépresseurs tricycliques (par exemple, imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine).

* Diminue les concentrations de carbamazépine et augmentent celles du 10,11-époxyde.

Antiémétiques : aprépitant.

Antiépileptiques : oxcarbazépine, clobazam, clonazépam, éthosuximide, primidone, acide valproïque, felbamate, lamotrigine, eslicarbazépine, zonisamide, tiagabine, topiramate. On a signalé que les concentrations plasmatiques de phénytoïne étaient augmentées ou réduites par la carbamazépine. On a également observé que la phénytoïne abaisse les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Afin d'éviter une intoxication à la phénytoïne et des concentrations sous-thérapeutiques de carbamazépine, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques des deux médicaments durant la période d'adaptation posologique et d'ajuster la posologie en conséquence. Dans de rares cas, les concentrations de la méphénytoïne ont augmenté.

Antifongiques : caspofongine, itraconazole, voriconazole. APO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être utilisé en association avec le voriconazole ou l'itraconazole (voir CONTRE-INDICATIONS).

Anthelminthique : praziquantel, albendazole.

Antinéoplasiques : imatinib, irinotécan, géfitinib, cyclophosphamide, lapatinib, temsirolimus.

Antipsychotiques : clozapine, halopéridol et brompéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone, aripiprazole, palipéridone.

Antiviraux : inhibiteurs de la protéase employés dans le traitement du VIH (par exemple, indinavir, ritonavir, saquinavir), delavirdine (agent antirétroviral).

Anxiolytiques : alprazolam, midazolam.

Bronchodilatateurs ou médicaments anti-asthmatiques : théophylline.

Contraceptifs : contraceptifs hormonaux.

Médicaments cardiovasculaires : inhibiteurs calciques (famille des dihydropyridines), par exemple, félodipine, digoxine, disopyramide, quinidine, propranolol, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, ivabradine.

Corticostéroïdes : corticostéroïdes (par exemple, prednisolone, dexaméthasone).

Médicaments employés pour traiter la dysfonction érectile : tadalafil.

Immunosuppresseurs : cyclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agents thyroïdiens : lévothyroxine.

Autres interactions médicamenteuses : produits contenant des œstrogènes et/ou des progestatifs.

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et/ou de la carbamazépine-10,11-époxyde

Étant donné qu'une augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine et/ou de carbamazépine-10,11-époxyde peut donner lieu à des effets indésirables (par exemple, étourdissements, somnolence, ataxie et diplopie), il faut adapter la posologie d'APO-CARBAMAZEPINE en conséquence et surveiller les concentrations sanguines lorsqu'il est employé en concomitance avec les substances indiquées ci-dessous :

Analgésiques, médicaments anti-inflammatoires : dextropropoxyphène, ibuprofène.

Androgènes : danazol.

Antibiotiques : antibiotiques macrolides (par exemple, érythromycine, troléandomycine, josamycine, clarithromycine, télichromycine), ciprofloxacine.

Antidépresseurs : vraisemblablement désipramine, fluoxétine, fluvoxamine, néfazodone, paroxétine, trazodone, viloxazine.

Antiépileptiques : stiripentol, vigabatrine.

Antifongiques : dérivés azolés (itraconazole, kétoconazole, fluconazole, voriconazole). APO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être utilisé en association avec le voriconazole ou l'itraconazole (voir CONTRE-INDICATIONS).

Antihistaminiques : terféndine, loratadine.

Antipsychotiques : loxapine, olanzapine, quétiapine.

Antituberculeux : isoniazide.

Antiviraux : inhibiteurs de la protéase employés dans le traitement du VIH (par exemple, ritonavir).

Inhibiteurs d'anhydrase carbonique : acétazolamide.

Médicaments cardiovasculaires : vérapamil, diltiazem.

Médicaments gastro-intestinaux : cimétidine, oméprazole.

Relaxants musculaires : oxybutynine, dantrolène.

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticlopidine.

Autres interactions : nicotinamide.

On a signalé que la loxapine, le felbamate, la quétiapine, la primidone, l'acide valproïque et le valpromide augmentent la concentration du métabolite actif, la carbamazépine-10,11-époxyde.

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de la carbamazépine

La dose d'APO-CARBAMAZEPINE pourrait devoir être ajustée lorsque ce médicament est utilisé en concomitance avec les substances décrites ci-après.

Antiépileptiques : felbamate (peut entraîner une diminution des concentrations sériques de carbamazépine conjointement avec une augmentation des taux de carbamazépine-époxyde, ainsi qu'une diminution des concentrations sériques de felbamate), methsuximide, oxcarbazépine, phénobarbital, phensuximide, phénytoïne (afin d'éviter une intoxication à la phénytoïne et des concentrations sous-thérapeutiques de carbamazépine, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques des deux médicaments durant la période d'adaptation posologique (voir *Effets de la carbamazépine sur les concentrations plasmatiques d'agents concomitants*), fosphénytoïne, primidone, progabide et vraisemblablement clonazépam, acide valproïque ou valpromide.

Antinéoplasiques : cisplatine ou doxorubicine.

Antituberculeux : rifampicine.

Bronchodilatateurs ou médicaments anti-asthmatiques : théophylline, aminophylline.

Médicaments dermatologiques : isotrétinoïne.

Associations commandant une attention particulière

On a signalé que l'administration conjointe de lévétiracétam et de carbamazépine accentue la toxicité de cette dernière (p. ex., nystagmus, nausées et vomissements).

L'administration concomitante d'APO-CARBAMAZEPINE et de lithium, de métoprololamide ou d'halopéridol peut accroître le risque d'effets secondaires neurotoxiques (même en présence de « concentrations plasmatiques thérapeutiques »).

On a signalé que l'administration concomitante de carbamazépine et d'isoniazide augmentait l'hépatotoxicité provoquée par l'isoniazide.

À l'instar des autres anticonvulsivants, APO-CARBAMAZEPINE peut rendre les contraceptifs hormonaux moins fiables; il peut survenir des saignements intermittents. Il faut donc avertir les patientes d'utiliser des méthodes de contraception non hormonales lorsqu'elles prennent APO-CARBAMAZEPINE. Par voie d'induction enzymatique, APO-CARBAMAZEPINE peut contrer l'effet thérapeutique des médicaments contenant des œstrogènes et/ou des progestatifs (par exemple, provoquer l'échec de la contraception).

L'administration concomitante d'APO-CARBAMAZEPINE et de certains diurétiques (hydrochlorothiazide, furosémide) peut donner lieu à une hyponatrémie symptomatique.

La carbamazépine peut s'opposer aux effets des relaxants musculaires non dépolarisants (par exemple, pancuronium); il peut s'avérer nécessaire d'augmenter leur dose et on doit surveiller les patients étroitement étant donné que le blocage neuromusculaire peut prendre fin plus rapidement que prévu.

On a signalé que l'isotrétinoïne altérerait la biodisponibilité ou la clairance de la carbamazépine et de la carbamazépine-10,11-époxyde ou encore les deux; on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques de carbamazépine.

L'utilisation d'APO-CARBAMAZEPINE en association avec des inhibiteurs de la MAO (IMAO) est contre-indiquée. Avant d'administrer APO-CARBAMAZEPINE, il faut cesser les IMAO pendant une période minimale de deux semaines, si l'état clinique du patient le permet (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration concomitante de carbamazépine et d'anticoagulants oraux à action directe (rivaroxaban, dabigatran, apixaban et edoxaban) peut entraîner une baisse des concentrations plasmatiques des anticoagulants oraux à action directe, ce qui amène un risque de thrombose. Par conséquent, s'il est nécessaire d'administrer ces agents en concomitance, on recommande d'exercer une étroite surveillance des signes et des symptômes de thrombose.

Interactions médicament-aliment

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et/ou de la carbamazépine-10,11-époxyde : jus de pamplemousse

Interactions médicament-herbe médicinale

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de la carbamazépine : médicaments à base d'herbes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Effets au médicament sur les épreuves de laboratoire

Interférence avec les épreuves sérologiques

La carbamazépine peut fausser les résultats du dosage de la perphénazine par analyse en chromatographie liquide à haute performance (CLHP).

La carbamazépine et son métabolite 10,11-époxyde peuvent fausser les résultats du dosage des antidépresseurs tricycliques par immunodosage à polarisation de fluorescence.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Gériatrie : En raison d'interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique de divers antiépileptiques, la posologie d'APO-CARBAMAZEPINE doit être établie avec précaution chez les patients âgés. Ainsi, il faut en général amorcer le traitement à la plus faible dose recommandée, compte tenu de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que d'affections concomitantes chez ces patients.

Insuffisance rénale et hépatique : On ne dispose actuellement d'aucune donnée portant sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, quelle qu'en soit la gravité.

Posologie recommandée et modification posologique

Épilepsie

APO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) peut être administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants. On recommande d'amorcer le traitement par APO-CARBAMAZEPINE à une faible dose quotidienne et de l'augmenter graduellement. Afin de maîtriser efficacement les crises d'épilepsie, il faut adapter la posologie selon les besoins de chaque patient. Il peut être utile de déterminer les concentrations plasmatiques afin d'établir la posologie optimale. Chez les patients atteints d'épilepsie, la dose de carbamazépine doit être ajustée de façon à maintenir une concentration plasmatique à l'état d'équilibre d'environ 4 à 10 mcg/ml (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Prendre APO-CARBAMAZEPINE avec les repas dans la mesure du possible.

Prendre les comprimés APO-CARBAMAZEPINE en 2 à 4 doses fractionnées par jour.

APO-CARBAMAZEPINE CR à libération contrôlée réduit les fluctuations quotidiennes de carbamazépine plasmatique. Les comprimés APO-CARBAMAZEPINE CR doivent être avalés entiers, avec un peu de liquide durant ou après un repas, qu'ils soient prescrits en comprimés complets ou en demi-comprimés. Cette formulation à libération contrôlée doit être prescrite à une posologie de deux prises par jour. Au besoin, prescrire trois doses fractionnées par jour. On a signalé que pour certains patients, le fait de passer des comprimés ordinaires aux comprimés CR a nécessité une augmentation de la dose. L'adaptation de la dose doit se faire de façon individuelle, en tenant compte de la réponse clinique et, s'il y a lieu, des taux plasmatiques de la carbamazépine.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

La dose initiale est de 100 à 200 mg, 1 ou 2 fois par jour, selon la gravité du cas et les antécédents thérapeutiques. On augmente ensuite graduellement la dose, en la fractionnant, jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse possible. La posologie optimale habituelle est de 800 à 1 200 mg par jour. Dans de rares cas, des patients adultes ont reçu 1 600 mg. Dès que les crises disparaissent et que l'état se stabilise, on réduit la dose très graduellement jusqu'à la plus petite dose efficace possible.

Enfants de 6 à 12 ans

La dose initiale est de 100 mg le premier jour, administrée en plusieurs prises. On l'augmente ensuite graduellement de 100 mg par jour jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse possible, sans généralement dépasser 1 000 mg par jour. Dès que les crises disparaissent et que l'état se stabilise, on réduit la dose très graduellement jusqu'à la plus petite dose efficace possible.

Traitement d'association

Si le médicament est ajouté à un autre traitement par anticonvulsivant, il faudra le faire progressivement tout en maintenant l'administration du premier anticonvulsivant ou en en réduisant la dose progressivement, sauf s'il s'agit de la phénytoïne dont la dose pourra, elle, être augmentée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières : Femmes enceintes et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Névralgie du trijumeau

La dose initiale quotidienne doit être faible; on recommande 200 mg par jour en 2 prises de 100 mg. On peut ensuite augmenter la dose quotidienne totale par paliers de 200 mg par jour jusqu'à ce que la douleur soit soulagée. Il suffit généralement de 200 à 800 mg par jour pour obtenir ce résultat, bien qu'une dose quotidienne pouvant atteindre 1 200 mg soit parfois nécessaire. La dose maximale recommandée est de 1 200 mg/jour. Dès que le patient a éprouvé un soulagement soutenu de sa

douleur, on doit essayer de réduire progressivement la dose jusqu'à la plus petite dose efficace possible. Étant donné que la névralgie du trijumeau se caractérise par des périodes de rémission, on doit tenter de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement par APO-CARBAMAZEPINE à intervalles d'au plus trois mois, selon l'évolution clinique de chaque patient.

L'emploi prophylactique d'APO-CARBAMAZEPINE dans le contexte de la névralgie du trijumeau n'est pas recommandé.

Manie et troubles bipolaires (maniaco-dépressifs)

La dose initiale doit être faible, soit de 200 à 400 mg par jour en plusieurs prises. Dans les cas de manie aiguë, on peut toutefois amorcer le traitement avec des doses de 400 à 600 mg par jour. Augmenter graduellement cette dose jusqu'à la maîtrise des symptômes ou jusqu'à concurrence d'une dose quotidienne totale de 1 600 mg. On augmentera la dose par paliers afin d'assurer la meilleure tolérance possible chez le patient. La posologie habituelle s'étend de 400 à 1 200 mg par jour que l'on administre en doses fractionnées. En traitement d'entretien, on continuera d'utiliser les doses qui ont permis d'obtenir une réponse et une tolérance optimales durant le traitement initial. En association avec le lithium et les neuroleptiques, on doit instaurer le traitement à une faible dose, de 100 à 200 mg par jour, que l'on augmentera graduellement. Il est rarement nécessaire de dépasser 800 mg par jour lorsqu'on administre en association avec les neuroleptiques et le lithium ou d'autres psychotropes, telles les benzodiazépines. Les taux plasmatiques se révèlent rarement utiles dans l'établissement de la thérapie des troubles bipolaires.

SURDOSAGE

Afin d'obtenir les directives les plus récentes pour la prise en charge d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dose létale la plus faible connue : estimée à 3,2 g (femme de 24 ans).

Doses les plus fortes avec survie : 80 g (homme de 34 ans); 34 g (fille de 13 ans); 1,4 g (fillette de 23 mois).

Symptômes du surdosage

Les signes et symptômes du surdosage se manifestent habituellement sur les systèmes nerveux central, cardiovasculaire et respiratoire de même que par les réactions décrites à la section EFFETS INDÉSIRABLES.

Système nerveux central : Dépression du SNC, désorientation, réduction du niveau de conscience, tremblements, impatience musculaire, somnolence, agitation, hallucinations, coma, vision brouillée, nystagmus, mydriase, troubles d'élocution, dysarthrie, ataxie, dyskinésie, réflexes anormaux (ralentis ou hyperactifs), convulsions, troubles psychomoteurs, myoclonie, opisthotonos, hypothermie/hyperthermie, bouffées de chaleur/cyanose, perturbations électroencéphalographiques.

Système respiratoire : Dépression respiratoire, œdème pulmonaire.

Système cardiovasculaire : Tachycardie, hypotension/hypertension, trouble de la conduction avec élargissement du complexe QRS, syncope en association avec arrêt cardiaque.

Système gastro-intestinal : Nausées, vomissements, évacuation gastrique retardée, motilité intestinale réduite.

Appareil locomoteur : On a signalé des cas de rhabdomyolyse associés à une intoxication par la carbamazépine.

Fonction rénale : Rétention urinaire, oligurie ou anurie, rétention de liquide et intoxication par l'eau.

Résultats des épreuves de laboratoire : Hyponatrémie, hypokaliémie, leucocytose, hypoleucocytose, acidose métabolique, hyperglycémie, glycosurie, acétonurie, hausse de la créatine-phosphokinase musculaire.

Traitement du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique à APO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine).

Vider l'estomac soit avec un émétique ou par lavage gastrique et administrer ensuite du charbon activé. Un retard dans l'évacuation du contenu de l'estomac peut différer l'absorption et provoquer une rechute durant la période de rétablissement consécutive à l'intoxication.

L'hémodialyse représente la modalité de traitement efficace dans la prise en charge d'un surdosage de carbamazépine.

Surveiller les signes vitaux, en effectuant notamment un électrocardiogramme afin de déceler la présence d'arythmies cardiaques ou de troubles de la conduction, et instituer un traitement symptomatique approprié. Maîtriser l'hyperirritabilité ou les convulsions de façon appropriée au moyen des soins médicaux habituels.

On doit prendre en charge l'hyponatrémie de façon appropriée au moyen des soins médicaux habituels.

Traiter l'état de choc (collapsus circulatoire) à l'aide de mesures de soutien, y compris des liquides intraveineux, de l'oxygène et des corticostéroïdes.

On a recommandé une hémoperfusion sur charbon activé.

On peut s'attendre à une rechute et à une aggravation de la symptomatologie au cours du 2^e ou du 3^e jour qui suivent un surdosage, en raison du retard d'absorption.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

APO-CARBAMAZEPINE est doté de propriétés anticonvulsivantes qui se sont révélées utiles dans le traitement des crises épileptiques partielles (simples ou complexes), secondairement généralisées ou non, et des crises tonico-cloniques généralisées. On a observé un léger effet psychotrope dans certains cas d'épilepsie et de syndromes localisés, qui semblerait être attribuable à la carbamazépine.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de la carbamazépine chez l'être humain est relativement lente. Après l'administration orale d'une dose unique d'APO-CARBAMAZEPINE en comprimés, les concentrations plasmatiques maximales de carbamazépine inchangée sont atteintes en 4 à 24 heures.

Quelle que soit la présentation d'APO-CARBAMAZEPINE, l'ingestion de nourriture n'exerce pas une influence significative sur la vitesse d'absorption du médicament ni sur la quantité absorbée.

Lorsque les comprimés de carbamazépine à libération contrôlée sont administrés en doses multiples, la concentration maximale moyenne dans le plasma est plus faible sans qu'il y ait toutefois une réduction de la concentration minimale moyenne. Cela a pour effet de diminuer la fréquence des manifestations indésirables intermittentes liées aux concentrations du médicament. Il en résulte également que les concentrations plasmatiques demeurent stables en grande partie durant toute la journée, ce qui permet d'adopter une posologie de 2 prises par jour.

Chez les patients atteints d'épilepsie, la concentration plasmatique de carbamazépine à l'état d'équilibre se situe généralement dans un intervalle de 4 à 10 mcg/ml.

Distribution : La carbamazépine se lie aux protéines sériques dans une proportion de 70 à 80 %. La concentration de substance inchangée dans la salive rend compte de la portion non liée aux protéines présentes dans le sérum (de 20 à 30 %).

Métabolisme : La carbamazépine subit une dégradation par catabolisme en carbamazépine-10,11-époxyde, son principal métabolite actif sur le plan pharmacologique, lequel est par la suite métabolisé essentiellement en dérivé 10,11-transdiol. Une petite quantité du métabolite 10,11-époxyde est par ailleurs transformée en 9-hydroxyméthyl-10-carbamoyl-acridane. Les autres produits de biotransformation comprennent divers composés monohydroxylés, de même que le N-glucuronide de la carbamazépine produit par l'UGT2B7.

La demi-vie d'élimination de la carbamazépine inchangée dans le plasma est en moyenne de 36 heures environ après l'administration d'une dose orale unique. Elle est en moyenne de 16 à 24 heures seulement, selon la durée du traitement, après l'administration de plusieurs doses, laquelle provoque l'auto-induction d'enzymes hépatiques. Chez les patients traités en concomitance par d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques, on a observé des demi-vies d'une moyenne de 9 à 10 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la carbamazépine-10,11-époxyde est d'environ 6 heures après l'administration orale de doses uniques de l'époxyde lui-même. Une étude portant sur 39 enfants (âgés de 3 à 10 ans) et 79 adultes (âgés de 15 à 65 ans) a révélé que l'élimination de la carbamazépine pourrait être légèrement plus élevée chez les enfants, ce qui laisserait entendre que ceux-ci pourraient nécessiter des doses de carbamazépine plus élevées (en mg/kg) que les adultes.

Excrétion : Seulement de 2 à 3 % de la dose, qu'elle soit administrée en une seule prise ou en plusieurs prises, est excrétée inchangée dans l'urine. Environ 30 % de la carbamazépine est éliminée par les reins après une biotransformation en carbamazépine-10,11-époxyde, le principal métabolite urinaire de la carbamazépine étant le dérivé 10,11-transdiol.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : En raison d'interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique de divers antiépileptiques, la posologie de la carbamazépine doit être établie avec précaution chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique : On ne dispose actuellement d'aucune donnée portant sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, quelle qu'en soit la gravité.

Insuffisance rénale : On ne dispose actuellement d'aucune donnée portant sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quelle qu'en soit la gravité.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ CLINIQUE

APO-CARBAMAZEPINE : Conserver dans un endroit sec, à la température ambiante de 15 °C à 30 °C. Garder à l'abri de l'humidité.

APO-CARBAMAZEPINE CR : Conserver à la température ambiante 15 °C à 30 °C. Garder le flacon bien fermé. Garder à l'abri de l'humidité.

Garder hors de portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-CARBAMAZEPINE à 200 mg : Chaque comprimé rond, blanc et plat, rainuré d'un côté et portant l'inscription « APO » gravée au-dessus du chiffre « 200 » sur l'autre, contient 200 mg de carbamazépine. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés, et en emballages de 100 doses unitaires.

APO-CARBAMAZEPINE CR à 200 mg : Chaque comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur beige-orange, rainuré des deux côtés et portant sur un côté l'inscription « APO » et « 200 » de part et d'autre de la rainure, contient 200 mg de carbamazépine. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés, et en emballages de 30 (plaquette alvéolée en aluminium 3 x 10), 60 (plaquette alvéolée en aluminium 6 x 10) et 100 (plaquette alvéolée en aluminium 10 x 10) doses unitaires.

APO-CARBAMAZEPINE CR à 400 mg : Chaque comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur brun-orange, rainuré des deux côtés et portant sur un côté l'inscription « APO » et « 400 »

de part et d'autre de la rainure, contient 400 mg de carbamazépine. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés, et en emballages de 30 (plaquette alvéolée en aluminium 3 x 10), 60 (plaquette alvéolée en aluminium 6 x 10) et 100 (plaquette alvéolée en aluminium 10 x 10) doses unitaires.

Composition

APO-CARBAMAZEPINE : En plus de la carbamazépine, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-CARBAMAZEPINE CR : En plus de la carbamazépine, chaque comprimé à libération contrôlée contient les ingrédients non médicinaux suivants : crospovidone, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

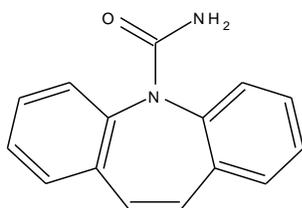
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : carbamazépine

Nom chimique : 5-carbamoyl-5*H*-dibenz[*b,f*]azépine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₅H₁₂N₂O

Poids moléculaire : 236,27 g/mol

Description : Poudre blanche à blanc cassé

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'acétone

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à double insu, à dose unique et croisée en deux phases a été menée auprès de volontaires de sexe masculin à jeun et en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 14 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de la carbamazépine ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique (1 comprimé à 400 mg) d'Apo-Carbamazépine CR (carbamazépine) en comprimés à 400 mg (Apotex inc.) et de Tegretol^{MD} CR (carbamazépine) en comprimés à 400 mg (Novartis Pharma Canada inc.).

Étude chez les sujets à jeun : Tableau sommaire des données sur la biodisponibilité comparative

Carbamazépine (dose unique de 400 mg : 1 x 400 mg) D'après les paramètres mesurés / sujets à jeun Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai [¥]	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _{0-72h} (µg•h/ml)	132 451,39 132 940,56 (12,1)	143 106,26 143 495,88 (18,9)	92,6	84,14 – 101,81
C _{max} (µg/ml)	2 406,00 2 418,77 (15,8)	2 663,16 2 660,30 (18,0)	90,3	82,20 – 99,29
T _{max} (h) [§]	21,00 (31,9)	21,43 (33,4)		
[¥] Apo-Carbamazépine CR (carbamazépine) en comprimés à 400 mg (Apotex inc.). [†] Tegretol ^{MD} CR (carbamazépine) en comprimés à 400 mg (Novartis Pharma Canada inc.) a été acheté au Canada. [#] D'après l'estimation des moindres carrés. [§] Exprimé sous forme de moyenne (CV en %) seulement. [€] Moyenne arithmétique (CV en %).				

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à double insu, à dose unique et croisée en deux phases a été menée auprès de volontaires de sexe masculin en bonne santé et qui n'étaient pas à jeun. Les résultats obtenus chez les 15 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de la carbamazépine ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique (1 comprimé à 400 mg) d'Apo-Carbamazépine CR (carbamazépine) en comprimés à 400 mg (Apotex inc.) et de Tegreto^{MD} CR (carbamazépine) en comprimés à 400 mg (Novartis Pharma Canada inc.).

Étude chez les sujets nourris : Tableau sommaire des données sur la biodisponibilité comparative

Carbamazépine (dose unique de 400 mg : 1 x 400 mg) D'après les paramètres mesurés / sujets nourris Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai [¥]	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _{0-72h} (µg•h/ml)	205 817,32 208 130,97 (14,9)	212 600,62 215 408,85 (15,2)	96,8	92,30 – 101,54
C _{max} (µg/ml)	4 024,87 4 068,82 (14,2)	3 897,31 3 947,58 (15,0)	103,3	99,13 – 107,59
T _{max} (h) [§]	11,87 (32,8)	16,67 (41,2)		

[¥] Apo-Carbamazépine CR (carbamazépine) en comprimés à 400 mg (Apotex inc.).
[†] Tegreto^{MD} CR (carbamazépine) en comprimés à 400 mg (Novartis Pharma Canada inc.) a été acheté au Canada.
[#] D'après l'estimation des moindres carrés.
[§] Exprimé sous forme de moyenne (CV en %) seulement.
[€] Moyenne arithmétique (CV en %).

Les données qui appuient l'efficacité de la carbamazépine en tant qu'anticonvulsivant sont fondées sur des études contrôlées par un médicament de référence auxquelles ont pris part des sujets victimes des crises épileptiques suivantes :

1. crises partielles à symptomatologie simple ou complexe;
2. crises tonico-cloniques généralisées;
3. combinaison des crises ci-dessus ou autres crises épileptiques partielles ou généralisées.

La carbamazépine supprime ou atténue la douleur liée à la névralgie du trijumeau, souvent en 24 à 48 heures.

La carbamazépine administrée en monothérapie ou en association avec le lithium ou les neuroleptiques s'est révélée utile dans le traitement de la manie aiguë et dans le traitement prophylactique des troubles bipolaires (maniaco-dépressifs).

Une tolérance envers l'action de la carbamazépine peut se manifester après quelques mois de traitement, et il faut chercher à la dépister.

La carbamazépine peut supprimer l'automatisme ventriculaire par son effet dépresseur de membrane qui ressemble à celui de la quinidine et de la procainamide, associé à la suppression de la dépolarisation de phase 4 de la fibre myocardique.

Un certain nombre d'investigateurs ont signalé une détérioration des anomalies électroencéphalographiques associées à des altérations focales, et une plus grande fréquence d'enregistrements indiquant une **activité bêta** nulle lors de l'emploi de la carbamazépine en polythérapie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Administrées aux souris par voie orale, des doses de 100 mg/kg de carbamazépine ont protégé tous ces animaux contre les convulsions à la suite d'électrochocs (50 mA pendant 0,2 seconde) pour des périodes allant jusqu'à 5 heures. Chez les rats, des doses orales de 50 mg/kg ont augmenté le seuil épileptogène de 88 %, et, à la dose de 100 mg/kg, la carbamazépine a augmenté le seuil épileptogène d'environ 130 %. Par ailleurs, l'administration de carbamazépine à des souris stimulées à la picrotoxine a produit des effets très minimes et n'a pas empêché les convulsions provoquées par le pentylènetétrazol.

La carbamazépine exerce une légère action sédatrice et tranquillisante chez la souris, mais elle est sans effet hypnotique, sauf à des doses presque toxiques. Bien que la carbamazépine exerce des effets semblables à celui des relaxants musculaires chez l'animal normal et l'animal spinal, elle n'a pas d'effet myorelaxant d'importance clinique. Chez les animaux, la carbamazépine n'exerce qu'un faible effet anticholinergique et n'a aucune activité antiémétique. La carbamazépine n'inhibe pas la monoamine-oxydase du foie du cobaye à une concentration de 1×10^{-3} M.

Chez les lapins, on n'a pu administrer la carbamazépine par voie intraveineuse à des doses suffisantes pour produire une anesthésie au stade IV (Magnus et Girndt) sans effet toxique. Le potentiel anesthésique est donc considéré comme nul.

Chez les animaux de laboratoire, la carbamazépine atténue certains réflexes de douleur transmis par les nerfs crâniens, comme les réflexes linguo-mandibulaire et sous-orbital. La carbamazépine n'exerce pas d'effet analgésique général et elle est sans effet sur les douleurs cutanées non spécifiques, sauf à des doses très élevées. Chez les humains, l'effet de la carbamazépine sur la douleur glosso-pharyngienne ou sur celle du trijumeau est probablement attribuable, en grande partie, au blocage des synapses bulbares et thalamiques et des synapses supérieures.

Chez les animaux de laboratoire, la carbamazépine est rapidement absorbée et l'équilibre s'établit rapidement entre le sang et les tissus. Elle ne s'accumule pas dans les tissus, sauf dans le tissu adipeux. Chez le lapin, la carbamazépine est rapidement métabolisée et excrétée, de sorte que les

taux sanguin et tissulaire sont très faibles au cours des 24 heures qui suivent. Environ 2 % seulement de la substance est excrétée inchangée dans l'urine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez la souris, la DL₅₀ orale de carbamazépine varie de 1 100 à 3 750 mg/kg; chez le rat, de 3 850 à 4 025 mg/kg; chez le lapin, de 1 500 à 2 680 mg/kg; chez le cobaye, elle s'établit à environ 920 mg/kg et chez le chien, à plus de 5 620 mg/kg.

Les principaux effets toxiques chez ces espèces sont les suivants : respiration pénible, ataxie, convulsions cloniques et toniques, et coma. Chez le chien, à des doses toxiques, en plus de perturbations de la fonction locomotrice, la carbamazépine a provoqué des défécations et des vomissements importants.

Toxicité subaiguë et chronique

On a étudié la toxicité subaiguë et chronique de la carbamazépine durant des périodes allant jusqu'à un an, à des doses de 50, 100, 200 et 400 mg/kg chez le rat, et de 50, 100, 150 et 200 mg/kg chez le chien. Chez le rat, à 100 et 200 mg/kg et plus par jour, on a constaté de l'hépatotoxicité y compris une légère augmentation des taux d'alanine-aminotransférase (ALAT). L'examen histologique a en outre révélé des changements au niveau du foie. À 400 mg/kg/jour, 25 animaux sur 50 sont morts à compter de la 15^e semaine. Le taux d'ALAT et les taux sanguins d'azote uréique ont accusé une légère augmentation. Le rapport relatif du poids de certains organes en comparaison du poids total était augmenté au niveau du cœur, du foie et des reins.

Carcinogénèse et mutagenèse

La carbamazépine administrée à des rats Sprague-Dawley pendant 2 ans dans leur alimentation à des doses de 25, 75 et 250 mg/kg/jour a causé une augmentation, liée à la dose, de la fréquence des tumeurs hépatocellulaires chez les femelles et des adénomes cellulaires interstitiels bénins dans les testicules des mâles. La carbamazépine doit donc être considérée comme carcinogène chez les rats Sprague-Dawley. La carbamazépine ne s'est pas révélée génotoxique dans le cadre de diverses études de la mutagénicité chez des bactéries et des mammifères. On considère que les résultats portant sur la carcinogénèse chez le rat ne sont pas pertinents à l'utilisation du médicament chez l'humain.

Dans une étude de 4 semaines, l'administration orale de 100 mg/kg/jour de carbamazépine à des rats a révélé une atrophie testiculaire et une déficience de la spermatogénèse; ces effets n'ont toutefois pas été observés chez les animaux qui recevaient 200, 500 et 1 000 mg/kg/jour. Dans une étude de 24 semaines chez le rat, on a constaté une atrophie testiculaire chez 3 animaux sur 10 recevant 50 mg/kg/jour et chez 1 animal sur 10 recevant 100 mg/kg/jour, mais aucune lésion testiculaire n'a été observée à 200 mg/kg/jour. Dans une étude d'un an, une inhibition de la spermatogénèse et une atrophie testiculaire ont été notées chez 6 des 19 rats mâles survivants du groupe recevant 400 mg/kg/jour.

Chez le chien, l'examen macroscopique a révélé une coloration anormale grise ou brunâtre de la vessie à 100 et 200 mg/kg/jour dans une étude de 3 mois, et à toutes les doses (50, 100 et 150 mg/kg/jour) dans une étude de un an. À l'examen histologique, on a découvert un pigment

brunâtre dans les macrophages de la sous-muqueuse. On considère que ce pigment est un métabolite non toxique et qu'il n'est pas dû à la présence de mélanine ou d'éléments argentaffines. Chez un chien, on a constaté une atteinte hépatique minime après 12 mois.

Toxicité reproductive

Au cours d'études sur la reproduction chez le rat et le lapin portant sur la carbamazépine, on a constaté quelques anomalies chez environ 1 % de la progéniture.

Dans des études de la reproduction chez le rat, on a observé des anomalies bilatérales des côtes chez 2 des petits à des doses de 250 mg/kg et des fentes palatines et des pieds bots chez 4 animaux à des doses de 650 mg/kg. Deux de ces derniers étaient aussi anophtalmiques. Chez la souris et le rat, la carbamazépine administrée par voie parentérale donne lieu à une fréquence faible, mais néanmoins certaine d'anomalies, y compris anencéphalie, anophtalmie, fente palatine et queue rudimentaire ou absente. Dans une étude chez la souris, la carbamazépine (40 – 240 mg/kg par jour par voie orale) a causé des anomalies (principalement dilatation des ventricules cérébraux) chez 4,7 % des fœtus exposés en comparaison à 1,3 % des animaux témoins.

Chez les rates qui allaitent, une toxicité s'est manifestée sous forme ralentissement du gain pondéral et d'une apparence chétive à une dose de 200 mg/kg.