

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARBAMAZEPINE VIATRIS L.P. 200 mg, comprimé sécable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Carbamazépine..... 200
mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable à libération prolongée.

Comprimés ronds, plats, à bords biseautés, en forme de trèfle, de couleur blanche ou jaunâtre, portant une double barrette de sécabilité et 4 entailles sur le bord.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Epilepsie

Chez l'adulte

- soit en monothérapie ;
- soit en association à un autre traitement antiépileptique ;
- traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques généralisées ;
- traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant

- soit en monothérapie ;
- soit en association à un autre traitement antiépileptique ;
- traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques généralisées ;
- traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Douleurs

- traitement des douleurs paroxystiques de la névralgie du trijumeau et du glossopharyngien ;
- traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

Psychiatrie

- prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, ou des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives chez les patients résistants ou présentant des contre-indications au lithium.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie strictement individuelle selon la réponse clinique, à administrer en 2 ou 3 prises dans la journée.

La posologie sera déterminée en fonction du contrôle des crises ou de l'apparition d'effets indésirables. Les dosages plasmatiques permettent de vérifier si un patient se situe ou non dans les taux thérapeutiques afin d'expliquer l'absence de contrôle des crises ou le développement d'une intolérance. Ceci est particulièrement utile en cas de polythérapie antiépileptique.

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de carbamazépine sont généralement entre 4 et 12 µg/mL, ce qui correspond à une posologie de 400 à 1 200 mg par jour (17 à 50 micromoles/L) (voir rubrique 5.1).

Dans certains cas, chez l'adulte, la dose maximale de 1 600 à 2 000 mg peut être nécessaire.

Lors de la substitution d'une carbamazépine à libération immédiate, la dose quotidienne totale n'est généralement pas modifiée. Chez quelques patients, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose quotidienne totale, notamment en cas de polythérapie antiépileptique.

En cas de maladie cardiovasculaire, d'insuffisance hépatique ou rénale sévères et chez le sujet âgé, une posologie réduite peut s'avérer suffisante.

En outre, pour certains patients, en raison de l'augmentation du métabolisme par auto-induction des enzymes hépatiques ou résultant d'interactions médicamenteuses dans le cadre d'une polythérapie, une posologie très différente des doses de départ et d'entretien recommandées ci-après peut être nécessaire.

Une recherche des allèles HLA-B*1502 et HLA-A*3101 devrait être effectuée autant que possible avant instauration d'un traitement par carbamazépine chez les sujets d'origines thaïlandaise ou chinoise Han étant donné que leur présence serait liée à un risque élevé de survenue d'un Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) sévère associé à la carbamazépine (voir informations sur les tests génétiques et les réactions cutanées mentionnées à la rubrique 4.4).

Posologie recommandée

Épilepsie

La posologie est strictement individuelle et fonction du type et de la sévérité des symptômes. Mise en place du traitement avec une dose initiale faible, elle sera ensuite augmentée graduellement, par paliers de 2 à 5 jours, de façon à atteindre la dose d'entretien optimale convenant à chaque patient en 2 semaines environ.

Chez l'adulte

10 à 15 mg/kg/jour en moyenne, en 2 ou 3 prises.

Population pédiatrique

Pour les enfants âgés de 4 ans ou moins, la dose initiale est de 20 à 60 mg/jour en augmentant la dose de 20 à 60 mg tous les 2 jours.

Pour les enfants âgés de plus de 4 ans, la dose initiale peut être de 100 mg/jour en augmentant la dose de 100 mg toutes les semaines.

Dose d'entretien : 10 à 20 mg/kg/jour en moyenne, à répartir en plusieurs prises au cours de la journée.

Dose maximale recommandée : La dose maximale recommandée est de 35 mg/kg/jour pour un enfant de moins de 6 ans, de 1 000 mg/jour pour un enfant âgé de 6 à 15 ans et de 1 200 mg/jour à partir de 16 ans.

Une monothérapie antiépileptique par la carbamazépine est recommandée chaque fois que cela est possible. Lorsqu'on substitue la carbamazépine à un autre antiépileptique, la dose de ce dernier doit être réduite progressivement.

Le traitement antiépileptique doit être administré quotidiennement et de façon prolongée, parfois indéfiniment. La prescription de carbamazépine nécessite une surveillance régulière. Lorsque la substitution de la carbamazépine par un autre traitement antiépileptique s'avère nécessaire, celle-ci doit être réalisée progressivement par paliers et en aucun cas de manière brutale (voir rubrique 4.4).

Tout arrêt du traitement par la carbamazépine se fera par réduction lente de la posologie.

Les comprimés de carbamazépine à libération prolongée peuvent être cassés en deux permettant ainsi d'administrer si nécessaire des doses fractionnées à l'enfant ou à l'adulte.

Les comprimés à libération prolongée de carbamazépine sont généralement déconseillés chez l'enfant de moins de 5 ans. Il est recommandé de prescrire la carbamazépine sous forme de comprimés classiques ou en sirop.

En général, la diminution ou l'arrêt d'un traitement antiépileptique doit être considéré quand le patient n'a plus de crise d'épilepsie depuis au moins 2 à 3 ans. Au lieu d'un ajustement de la posologie en fonction de l'âge, les enfants peuvent nécessiter une dose plus élevée par kg de poids corporel.

Douleurs

Prévention des douleurs paroxystiques associées à la névralgie du trijumeau

La dose initiale quotidienne recommandée est de 200 à 400 mg/jour de carbamazépine, en 2 prises. La dose initiale la plus faible peut être suffisante chez le patient âgé ou sensible. Dans la névralgie du trijumeau ou du glossopharyngien, la posologie sera ensuite augmentée jusqu'à disparition de la douleur, celle-ci étant habituellement obtenue avec une dose de 600 à 800 mg/jour répartie en 1 à 2 prises, la dose maximale étant de 1 600 mg. La dose peut être réduite progressivement après la disparition de la douleur et le traitement peut éventuellement être suspendu au bout de quelques semaines en cas d'absence de récurrence.

Psychiatrie

Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires

400 mg deux fois par jour, soit 400 à 800 mg/jour en moyenne.

Prévention des épisodes dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives

La dose initiale de 100 à 400 mg par jour répartie en plusieurs prises est augmentée progressivement jusqu'à la disparition des symptômes ou jusqu'à 800 mg maximum. Dans des cas exceptionnels, un maximum de 1 600 mg/jour, répartis en plusieurs prises, peut être nécessaire. La dose d'entretien recommandée est de 400 à 600 mg par jour, répartie en plusieurs prises.

La prévention des épisodes dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives représente un traitement au long cours.

Afin de prévenir une interaction médicamenteuse, il est nécessaire de maintenir la concentration plasmatique de carbamazépine à un niveau inférieur à 8 µg/mL et le lithium à un taux thérapeutique minimal (0,3 à 0,8 mEq/L), dans les cas exceptionnels où la carbamazépine est administrée en association avec le lithium en prévention dans le cadre de la psychose maniaco-dépressive ne répondant pas au lithium en monothérapie. Tout traitement neuroleptique concomitant est à exclure et doit en outre avoir été interrompu au minimum 8 semaines avant l'instauration de la carbamazépine.

L'altération de la capacité de réagir rapidement se manifeste particulièrement en cas d'association avec le lithium (voir rubrique 4.7).

Populations spéciales

Sujets âgés (65 ans ou plus)

En raison de possibles interactions médicamenteuses et des différences de propriétés pharmacocinétiques entre les antiépileptiques, la posologie de carbamazépine doit être choisie avec prudence chez le sujet âgé.

Chez le sujet âgé, il est recommandé d'initier le traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour. Cette dose initiale peut être augmentée légèrement chaque jour jusqu'au soulagement de la douleur (habituellement obtenu à 200 mg 3 à 4 fois par jour).

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données concernant la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Mode d'administration

Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales et la dose quotidienne est généralement répartie en deux prises, pendant ou après le repas, avec un peu d'eau. Les comprimés à libération prolongée doivent être avalés entiers sans les croquer, ni les écraser.

Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les comprimés à libération prolongée peuvent également être mis en suspension dans l'eau où ils se désintègreront sous forme de granules. Le mécanisme de la libération prolongée étant conservé dans la suspension pendant un laps de temps assez bref la suspension devra donc, dans ce cas, être ingérée aussitôt.

4.3. Contre-indications

L'administration de carbamazépine est contre-indiquée en cas de :

- hypoplasie médullaire connue,

- anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire,
- hypersensibilité à la substance active, ou aux substances structurellement apparentées (p. ex. les antidépresseurs tricycliques) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédents de porphyrie hépatique (p. ex. porphyrie aiguë intermittente, porphyrie mixte, porphyrie cutanée tardive),
- traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamino-oxidase (IMAO) (voir rubrique 4.5),
- traitement concomitant avec le cobicistat, le dasabuvir, le délamanid, l'association grazoprévir + elbasvir, l'isavuconazole, le lédipasvir, la lurasidone, la midostaurine, l'association ombitasvir + paritaprévir, la rilpivirine, le sofosbuvir, le velpatasvir ou le voriconazole (voir rubrique 4.5),
- préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tout patient prenant ce médicament doit être informé que l'apparition de fièvre, d'un mal de gorge, d'autres infections, d'éruption cutanée, d'ulcérations buccales, d'apparition spontanée d'ecchymoses, de purpura ou de pétéchies, de nausées, d'ictère et d'hépatomégalie, impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme (voir Précautions d'emploi).

Idées et comportements suicidaires

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la carbamazépine.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Femmes en âge de procréer

La carbamazépine peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. L'exposition prénatale à la carbamazépine peut augmenter les risques de malformations congénitales majeures et d'autres effets indésirables sur le développement (voir rubrique 4.6).

La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer, à moins que le bénéfice ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles.

Les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées du risque potentiel pour le fœtus lors de l'utilisation de la carbamazépine pendant la grossesse.

Avant l'instauration d'un traitement par la carbamazépine chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être envisagé.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement. En raison de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, le traitement par carbamazépine peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Les femmes en âge de procréer doivent être informées sur la nécessité de consulter leur médecin dès qu'elles envisagent une grossesse afin de discuter du recours à d'autres traitements antiépileptiques alternatifs avant la conception et avant l'interruption de la contraception (voir rubrique 4.6).

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer traitées par de la carbamazépine de contacter immédiatement leur médecin si elles sont enceintes ou si elles pensent l'être.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves et menaçant dans certains cas le pronostic vital : nécrolyse épidermique toxique (NET) et syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), ont été décrites avec l'utilisation de la carbamazépine. On estime que ces réactions se produisent chez 1 à 6 nouveaux utilisateurs sur 10 000 dans les pays comprenant principalement des populations caucasiennes, mais le risque dans certains pays asiatiques a été estimé à un niveau 10 fois plus élevé.

Des preuves de plus en plus nombreuses évoquent le rôle de différents allèles HLA dans la prédisposition des patients à des effets indésirables immunitaires (voir rubrique 4.2). Les fréquences alléliques citées ici représentent le pourcentage de chromosomes porteurs de l'allèle d'intérêt dans la population spécifiée. Ceci signifie que le pourcentage des patients porteurs d'une copie de l'allèle sur au moins un de leur deux chromosomes (c'est-à-dire la « fréquence des porteurs ») est presque deux fois plus élevé que la fréquence allélique. Ainsi, le pourcentage des patients potentiellement à risque est presque le double de la fréquence de l'allèle.

Allèle HLA-B*1502 -dans la population chinoise Han, thaïlandaise et les autres populations asiatiques

Il a été observé que la présence du HLA-B*1502 chez les sujets d'origine thaïlandaise ou chinoise Han a été fortement associée au risque de réaction cutanée sévère de type SSJ ou NET lors d'un traitement par carbamazépine. La prévalence des porteurs de l'allèle HLA-B*1502 est comprise entre 2 et 12 % dans la population chinoise Han et est de 8 % dans la population thaïlandaise. Il est recommandé d'effectuer, dans la mesure du possible, une recherche de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine (voir rubrique 4.2). Si le résultat de ce test est positif, la carbamazépine ne devrait pas être instaurée chez ces patients, à l'exception des situations où aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable. Les patients pour lesquels la recherche de l'allèle HLA-B*1502 est négative ont un risque faible de développer une réaction de type SSJ, mais ce risque ne doit pas être négligé. Certaines données suggèrent un risque accru de survenue du syndrome de Stevens-Johnson ou NET graves associés à la carbamazépine dans d'autres populations asiatiques. À cause de la prévalence de cet allèle dans les autres populations asiatiques (p. ex. supérieur à 15 % aux Philippines et en Malaisie, jusqu'à 2 et 6 % en Corée et en Inde, respectivement), les tests génétiques dans les populations présentant un risque d'être porteuses de l'allèle HLA-B*1502 peuvent être envisagés.

La prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable notamment dans les populations d'ascendance européenne, africaine ou hispanique, ainsi que chez les sujets japonais et coréens (< 1 %).

Allèle HLA-A*3101 - Population d'ascendance européenne et population japonaise

Certaines données suggèrent que l'allèle HLA-A*3101 est associé à une majoration du risque de réactions indésirables cutanées induites par la carbamazépine, notamment SSJ ou NET, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ou pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et rash maculopapuleux moins sévères (voir rubrique 4.8) chez les personnes d'ascendance européenne et les Japonais.

La fréquence de l'allèle HLA-A*3101 varie largement entre les populations ethniques. L'allèle HLA-A*3101 montre une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10 % dans la population japonaise.

La présence de l'allèle HLA-A*3101 peut aggraver le risque d'événements indésirables cutanés induits par la carbamazépine (principalement moins sévères) de 5,0 % dans la population générale à 26,0 % chez les sujets d'ascendance européenne, tandis que son absence peut réduire le risque de 5,0 à 3,8 %.

Les données sont insuffisantes pour formuler une recommandation relative au dépistage de l'allèle HLA-A*3101 avant le début du traitement par la carbamazépine.

Si les patients d'ascendance européenne ou d'origine japonaise sont porteurs de l'allèle HLA-A*3101, l'administration de la carbamazépine peut être envisagée si les bénéfices peuvent prévaloir sur les risques.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement à la recherche de réactions cutanées. Le risque maximum de survenue d'un SSJ ou d'une NET se situe dans les premières semaines de traitement.

En cas de symptômes ou signes de SSJ ou d'une NET (p. ex. éruption cutanée progressive souvent accompagnée de vésicules ou de lésions des muqueuses), le traitement par carbamazépine doit être interrompu.

Le traitement du SSJ et de la NET a d'autant plus de chances de succès que le diagnostic a été fait tôt et que le médicament suspect a été arrêté immédiatement. L'arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si un patient a développé un SSJ ou une NET avec la carbamazépine, cette dernière ne doit jamais être reprise chez ce patient. La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de carbamazépine et des spécialités contenant de la carbamazépine.

Limites du dépistage génétique

Les résultats d'un dépistage génétique ne peuvent jamais être remplacés par une vigilance clinique et une prise en charge appropriée du patient. De nombreux patients asiatiques qui sont positifs pour le HLA-B*1502 et qui sont traités par carbamazépine ne développeront pas de SSJ/NET, et les patients de toute origine ethnique négatifs pour le HLA-B*1502 peuvent toujours développer un SSJ / une NET.

De même, des patients qui sont positifs pour le HLA-A*3101 et qui sont traités par carbamazépine ne développeront pas de SSJ, NET, DRESS, PEAG ou un rash maculopapuleux et des patients qui sont négatifs pour le HLA-A*3101 de toute origine ethnique pourront néanmoins développer ce type de réactions cutanées sévères. Le rôle d'autres facteurs possibles dans le développement et la morbidité de ces réactions indésirables cutanées sévères,

tels que les antiépileptiques, l'observance thérapeutique, les médicaments concomitants, les comorbidités et le niveau de suivi dermatologique, n'a pas été étudié.

Autres réactions dermatologiques

Des réactions cutanées légères, par exemple un exanthème maculeux ou maculopapuleux isolé, sont également possibles et le plus souvent transitoires et sans danger. Elles disparaissent habituellement en quelques jours ou semaines, pendant la poursuite du traitement tel quel ou après une diminution de la posologie. Comme il peut être difficile de distinguer les premiers signes d'une réaction cutanée légère transitoire de ceux d'une réaction plus grave, les patients doivent cependant être maintenus sous surveillance étroite, en arrêtant immédiatement le médicament si la réaction s'aggrave avec la poursuite du traitement.

Il a été constaté que l'allèle HLA-A*3101 est associé à des réactions indésirables cutanées moins sévères à la carbamazépine et permet de prédire leur risque de survenue, par exemple un syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants ou une éruption cutanée sans gravité (rash maculopapuleux). Il n'est cependant pas avéré que l'allèle HLA-B*1502 permet de prédire le risque des réactions cutanées susmentionnées.

La prescription de carbamazépine exige que soient soigneusement examiné le rapport risque/bénéfice et nécessite la plus grande prudence dans les conditions suivantes :

- anomalies hématologiques,
- anomalies du métabolisme du sodium,
- insuffisances cardiaque, hépatique et rénale sévères,
- grossesse et allaitement,
- dystrophie myotonique : risques de troubles de la conduction cardiaque chez ces patients.

Réactions hématologiques

L'agranulocytose et l'anémie aplasique ont été associées à la carbamazépine. Cependant, compte tenu de la très faible fréquence de ces troubles, il est difficile d'obtenir une estimation significative du risque. Le risque global dans la population générale non traitée a été estimé à 4,7 personnes par million et par an pour l'agranulocytose et à 2,0 personnes par million et par an pour l'anémie aplasique.

Avant toute instauration d'un traitement par la carbamazépine, un hémogramme, une numération des plaquettes et un bilan biologique avec dosage du fer et des électrolytes doivent être pratiqués. La formule sanguine doit être pratiquée une fois par mois au cours des cinq premiers mois, puis 2 à 4 fois par an. La surveillance clinique est primordiale pendant toute la durée du traitement. L'administration de carbamazépine doit être interrompue en cas d'apparition de leucopénie ou de thrombopénie sévères.

Une diminution temporaire ou durable du nombre de leucocytes ou de thrombocytes se produit fréquemment avec l'utilisation de la carbamazépine. Ces effets sont cependant de nature passagère dans la majorité des cas, et il est peu probable qu'ils soient le signe du développement d'une anémie aplasique ou d'une agranulocytose. Le traitement par carbamazépine doit cependant être interrompu en cas de survenue d'une leucopénie sévère (principalement une neutropénie) ou d'une thrombopénie accompagnée de manifestations cliniques, par exemple une fièvre ou un mal de gorge.

La carbamazépine doit également être arrêtée en cas d'apparition de signes de dépression médullaire importante.

En présence d'affections cardiovasculaires, d'affections hépatiques ou rénales sévères et chez le sujet âgé, une surveillance rapprochée est nécessaire. La posologie doit être adaptée à chaque cas.

Crises d'épilepsie

La carbamazépine n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées. La carbamazépine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des crises de typologie mixte, y compris des crises d'absence typiques ou atypiques. Dans tous les cas, la carbamazépine peut aggraver les absences. En cas d'aggravation des absences, le traitement par carbamazépine doit être arrêté.

Comme avec d'autres antiépileptiques, la carbamazépine peut, dans certains cas, induire une augmentation de la fréquence des crises ou provoquer l'apparition de nouveaux types de crises, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. Ces phénomènes peuvent également résulter d'un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, d'une toxicité ou d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique administré parallèlement. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Fonction hépatique

Des tests biologiques hépatiques doivent également être pratiqués avant toute instauration du traitement, puis à intervalles réguliers, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'affection hépatique et chez les patients âgés. Les patients devront contacter leur médecin immédiatement si les symptômes d'une hépatite apparaissent : fatigue, perte d'appétit, nausées, jaunissement de la peau ou foie gonflé. L'apparition de signes et symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique impose l'interruption du traitement par la carbamazépine.

Fonction rénale

Il est conseillé de réaliser une analyse d'urine et un dosage de l'azote uréique sanguin (BUN) avant le début du traitement et à intervalles réguliers.

Réactions d'hypersensibilité

La carbamazépine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), une réactivation d'un HHV-6 (herpèsvirus humain de type 6) associé au syndrome DRESS, une réaction d'hypersensibilité retardée multiviscérale pouvant être accompagnée de fièvre, rash, vascularite, polyadénopathie, pseudolymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépatosplénomégalie, troubles de la fonction hépatique et syndrome de disparition des canaux biliaires (destruction et disparition des canaux intrahépatiques biliaires). D'autres organes peuvent également être affectés (ex : poumons, reins, pancréas, myocarde, colon) (voir rubrique 4.8).

Il a été démontré que l'allèle HLA-A*3101 est associé à la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité, y compris un rash maculopapuleux.

Les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine doivent être informés qu'environ 25 à 30 % d'entre eux peuvent présenter des réactions d'hypersensibilité à l'oxcarbazépine. Une hypersensibilité croisée est possible entre la carbamazépine et les antiépileptiques aromatiques (p. ex. la phénytoïne, la primidone et le phénobarbital).

Si des signes ou symptômes d'une réaction d'hypersensibilité surviennent, le traitement par carbamazépine doit être arrêté immédiatement.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie peut se produire lors de la prise de carbamazépine. Chez les patients souffrant de problèmes rénaux préexistants associés à une concentration sérique basse du sodium ou chez les patients recevant concomitamment des médicaments faisant diminuer la concentration sérique du sodium, par exemple les diurétiques et les médicaments associés à une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique [ADH], la natrémie doit être mesurée avant le traitement. Elle doit être contrôlée deux semaines plus tard, puis tous les mois pendant trois mois ou suivant la nécessité clinique. Les patients âgés sont particulièrement sensibles à ces facteurs de risque et, en cas de constatation d'une hyponatrémie, la restriction hydrique est une contre-mesure importante.

Hypothyroïdie

Chez les patients ayant une hypothyroïdie, la carbamazépine peut diminuer la concentration des hormones thyroïdiennes via une induction enzymatique, ce qui requiert une augmentation de la dose de l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive (HTS) chez les patients hypothyroïdiens. Un contrôle de la fonction thyroïdienne est recommandé afin d'ajuster la dose de la HTS.

En raison du risque de photosensibilité, les patients traités par carbamazépine doivent éviter une exposition excessive au soleil pendant le traitement.

Contrôle des taux plasmatiques

La survenue d'effets indésirables spécifiques au SNC peut être due à un surdosage relatif ou à une variation significative des taux plasmatiques (voir rubriques 4.8 et 4.9). Bien que les corrélations entre la posologie et les taux plasmatiques de la carbamazépine, d'une part, et entre les taux plasmatiques et l'efficacité clinique ou la tolérance, d'autre part, soient plutôt faibles, un contrôle des taux plasmatiques peut néanmoins s'avérer utile dans les situations suivantes : augmentation subite et importante du nombre de crises ; grossesse ; chez les enfants ou les adolescents ; en cas de suspicion de troubles de l'absorption ; contrôle de l'observance thérapeutique ; en cas de suspicion d'un effet toxique lors de polymédication (voir rubrique 4.5).

Réduction de la dose et arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement par la carbamazépine peut accélérer les crises d'épilepsie. Les patients doivent être sevrés progressivement de la carbamazépine sur une période de plusieurs mois. Lorsqu'un traitement par la carbamazépine doit être interrompu subitement, le passage à un nouvel antiépileptique doit se faire sous couvert d'un médicament adapté (p. ex. benzodiazépines IV ou rectales, ou phénytoïne IV).

Interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5)

L'association de carbamazépine est déconseillée avec abiratérone, apixaban, aprémilast, aprépitant, bédacuiline, bictégravir, bosentan, clozapine, cyclophosphamide, cyprotérone, dabigatran, docétaxel, dolutégravir, dronédarone, érythromycine, ?stérogestatifs et progestatifs (contraceptifs), étoposide, fentanyl, idélalisib, inhibiteurs de la 5-alpha réductase, inhibiteurs de tyrosines kinases métabolisés, irinotécan, isoniazide, itraconazole, ivacaftor, lithium, macitentan, miansérine, millepertuis, naloxéfol, nimodipine, olaparib, oxycodone, paclitaxel, pamplemousse (jus et fruit), praziquantel, quétiapine, ranolazine, régorafénib, rivaroxaban, rolapitant, sertraline,

simvastatine, télithromycine, ténofovir alafénamide, ticagrélor, tramadol, ulipristal, vémurafénib, vinca-alcaloïdes cytotoxiques, vismodégib.

Effets endocrinologiques

On a signalé un saignement utérin chez des femmes sous contraception hormonale qui prenaient de la carbamazépine ; la fiabilité des contraceptifs hormonaux peut être influencée négativement par la carbamazépine et il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres contraceptifs lorsqu'elles prennent de la carbamazépine (voir rubrique 4.6).

Précautions d'emploi

En cas de glaucome et de rétention urinaire, d'affections hépatiques ou rénales, d'insuffisance cardiaque et chez les sujets âgés, les patients doivent être informés des risques éventuels associés à l'activité faiblement anticholinergique de la carbamazépine. La posologie de carbamazépine doit être adaptée à chaque cas. La pression intra-oculaire et la fonction rénale doivent être régulièrement contrôlées chez ces patients.

De fortes doses de carbamazépine peuvent être responsables de la réactivation d'une psychose latente et entraîner éventuellement agitation ou confusion chez le patient âgé.

L'administration de la carbamazépine doit être interrompue en cas de manifestations cutanées allergiques, d'altération de la fonction hépatique ou de modification franche de l'hémogramme faisant craindre l'apparition d'une agranulocytose ou d'une aplasie médullaire (rare).

Le médicament ne devra pas être administré à une dose supérieure à 200 mg par jour aux enfants de moins de 3 ans et, plus généralement, à dose élevée sans une étude préalable de la tolérance individuelle (voir rubrique 4.2).

Chutes

Le traitement par carbamazépine a été associé à des cas d'ataxie, étourdissements, somnolence, hypotension, état confus, sédation pouvant entraîner des chutes et, en conséquence des fractures ou autres blessures. Chez les patients atteints de maladies, dans un état ou dont le traitement peut exacerber ces effets, une évaluation complète du risque de chutes doit être effectuée régulièrement en cas de traitement à long terme.

Alcool

La prise de boissons alcoolisées n'est pas recommandée, la carbamazépine risquant d'en majorer les effets.

CARBAMAZÉPINE VIATRIS L.P. 200 mg, comprimé sécable à libération prolongée contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450

Le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) est la principale enzyme qui catalyse la formation du métabolite actif, la 10,11-époxy-carbamazépine. L'administration simultanée d'inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine et, de ce fait, accroître le risque de réactions indésirables. L'administration simultanée d'inducteurs du

CYP3A4 peut stimuler le métabolisme de la carbamazépine et conduire ainsi à une diminution possible des taux sériques de carbamazépine et de son effet thérapeutique. De la même manière, l'arrêt d'un inducteur du CYP3A4 peut diminuer le degré de métabolisation de la carbamazépine et induire une augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine.

La carbamazépine est un puissant inducteur du CYP3A4 et d'autres systèmes enzymatiques de phase I et II du foie. L'administration concomitante de carbamazépine peut augmenter le métabolisme et donc diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments éliminés par métabolisation.

Une attention particulière doit être attirée sur le fait que la rifampicine est un puissant inducteur du CYP450 et qu'elle diminue les taux plasmatiques de la carbamazépine.

L'époxyde hydrolase microsomique humaine a été identifiée comme étant l'enzyme responsable de la formation du dérivé 10,11-transdiol de la 10,11-époxy-carbamazépine. L'administration simultanée d'inhibiteurs de l'époxyde hydrolase microsomique humaine pourrait se traduire par une augmentation des taux plasmatiques de la 10,11-époxy-carbamazépine.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont, de par leur structure, apparentés aux antidépresseurs tricycliques. L'utilisation de la carbamazépine n'est pas recommandée en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Les IMAO doivent être arrêtés au moins 2 semaines ou plus, si le tableau clinique le permet, avant d'administrer la carbamazépine (voir rubrique 4.3).

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Cobicistat

Risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Dasabuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par la carbamazépine.

+ Délamanid

Diminution des concentrations plasmatiques de délamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Grazoprévir + Elbasvir

Risque de diminution des concentrations de grazoprévir et d'elbasvir par la carbamazépine, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Isavuconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Lédipasvir

Diminution importante des concentrations plasmatiques du lédipasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Lurasidone

Diminution des concentrations plasmatiques de la lurasidone par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Midostaurine

Diminution des concentrations de midostaurine par la carbamazépine.

+ Ombitasvir + Paritaprévir

Diminution des concentrations plasmatiques de la bithérapie par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Rilpivirine

Diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Sofosbuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par la carbamazépine.

+ Velpatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de velpatasvir par la carbamazépine, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Voriconazole

Risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Associations déconseillées

+ Abiratérone

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratérone, avec risque de moindre efficacité.

+ Aprémilast

Diminution des concentrations plasmatiques d'aprémilast par diminution de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Aprépitant

Risque de diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

+ Bédaquiline

Diminution des concentrations plasmatiques de bédaquiline par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Bictégravir

Risque de perte d'efficacité par diminution, éventuellement importante, des concentrations de bictégravir.

+ Bosentan

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.

+ Cyclophosphamide

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du cyclophosphamide par la carbamazépine, et donc de sa toxicité.

+ Docétaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine, avec risque de moindre efficacité.

+ Dolutégravir (+ voir Associations faisant l'objet de précautions d'emploi)

Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Association déconseillée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

+ Dronédarone

Diminution importante des concentrations de dronédarone par augmentation de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.

+ Erythromycine

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

+ Etoposide

Diminution des concentrations plasmatiques d'étoposide par la carbamazépine.

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'étoposide pendant l'association, et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Fentanyl

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Préférer un autre morphinique.

+ Idélalisib

Diminution des concentrations plasmatiques d'idélalisib par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la 5- alpha réductase par la carbamazépine.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Irinotécan

Diminution probable des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, avec risque d'échec du traitement cytotoxique.

+ Ivacaftor

Diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte d'efficacité.

+ Macitentan

Diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Naloxéfol

Diminution des concentrations de naloxéfol par la carbamazépine.

+ Nimodipine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Olaparib

Diminution des concentrations plasmatiques de l'olaparib par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Oxycodone

Diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone.

+ Paclitaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine, avec risque de moindre efficacité.

+ Pamplemousse (jus et fruit)

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme par le pamplemousse.

+ Praziquantel

Diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Ranolazine

Risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.

+ Régorafénib

Diminution des concentrations plasmatiques de régorafénib par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Rolapitant

Diminution très importante des concentrations de rolapitant avec risque de perte d'efficacité.

+ Télithromycine

Diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Ténofovir alafénamide

Diminution des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide par diminution de son absorption par la carbamazépine.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Ticagrélor

Diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrélor par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ Ulipristal

Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

+ Vémurafénib

Risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques

Diminution des concentrations plasmatiques du vinca-alcaloïde par la carbamazépine, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Vismodégib

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de vismodégib par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Afatinib

Diminution des concentrations plasmatiques de l'afatinib par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après arrêt de la carbamazépine.

+ Albendazole (anthelmintiques)

Diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par la carbamazépine, avec risque de baisse de son efficacité.

Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec la carbamazépine et après son arrêt.

+ Aminosides (en cas d'administration chronique de carbamazépine)

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ Androgènes

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'androgène et par conséquent de son efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et biologique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Antagonistes des canaux calciques (voir association déconseillée pour la nimodipine)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Antiarythmiques classe IA (disopyramide, hydroquinidine, quinidine)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Antivitamines K

Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la carbamazépine et 8 jours après son arrêt.

+ Aripiprazole

Diminution des concentrations plasmatiques de l'aripiprazole.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'aripiprazole pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Bazédoxifène

Diminution des concentrations plasmatiques de bazédoxifène par la carbamazépine.

Surveillance d'éventuels signes évocateurs d'une perte d'efficacité (saignements).

+ Caspofungine

Diminution des concentrations plasmatiques de caspofungine.

En cas de traitement par la carbamazépine, maintenir la posologie à 70 mg par jour dès le 2^{ème} jour.

+ Certains antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) (voir association déconseillée pour la sertraline)

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par l'antidépresseur sérotoninergique et après son arrêt.

+ Cimetidine ? 800 mg/j

En début de traitement, augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine par inhibition de son métabolisme hépatique par la cimetidine.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine, spécialement pendant les premiers jours de traitement par la cimetidine.

+ Colistine (en cas d'administration chronique de carbamazépine)

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ Corticoïdes (par exemple prednisolone, dexaméthasone) (gluco-, minéralo-) (voie générale) (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la carbamazépine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Cyprotérone (+ voir Associations déconseillées)

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone.

Dans ses indications comme anti-androgène : surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la cyprotérone pendant l'association et après son arrêt.

+ Danazol

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, avec signes de surdosage.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ Déférasirox

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox.

Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par la carbamazépine. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.

+ Digoxine

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine et diminution de la digoxinémie.

Faire preuve de prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ Disopyramide

Risque de diminution des concentrations du disopyramide par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du disopyramide pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Diurétiques hypokaliémiants (alitizide, bendrofluméthiazide, bumétanide, chlortalidone, ciclétanine, clopamide, furosémide, hydrochlorothiazide, indapamide, méthylclothiazide, pirétanide)

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Dolutégravir (+ voir Associations déconseillées)

Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

En l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, adaptation de la posologie de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pendant l'association et une semaine après son arrêt.

+ Doxycycline

Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.

+ ?strogènes non contraceptifs et progestatifs non contraceptifs, associés ou non à un ?strogène

Diminution de l'efficacité de l'?strogène ou du progestatif.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de la carbamazépine et après son arrêt.

+ Ethosuximide

Diminution des concentrations plasmatiques d'éthosuximide.

Surveillance clinique, dosage plasmatique de l'éthosuximide et augmentation éventuelle de sa posologie.

+ Felbamate

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques de felbamate par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants.

+ Fluconazole ? 200 mg/jour

Augmentation possible des effets indésirables de la carbamazépine.

Adapter la posologie de carbamazépine, pendant et après l'arrêt du traitement antifongique.

+ Halopéridol

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Hormones thyroïdiennes

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Hydrocortisone

Risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)

Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Risque de baisse de l'efficacité de l'inhibiteur de protéases par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Ivabradine

Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Lamotrigine

Risque d'augmentation des effets neurologiques (vertiges, ataxie, diplopie) de la carbamazépine lors de l'introduction de la lamotrigine.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ Lévonorgestrel

Avec le lévonorgestrel utilisé dans l'indication contraception d'urgence, diminution importante des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel, avec risque d'inefficacité.

En cas de prise de carbamazépine dans les 4 dernières semaines, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (DIU au cuivre) devrait s'envisager.

Si ce n'est pas possible, le doublement de la dose de lévonorgestrel est une autre option.

+ Lincosanides (en cas d'administration chronique de carbamazépine)

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ Maraviroc

En l'absence de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, diminution des concentrations de maraviroc par la carbamazépine.

La dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour dans cette situation.

+ Méthadone

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique.

Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).

+ Métronidazole

Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du métronidazole pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Montélukast

Risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Nintédanib

Diminution des concentrations plasmatiques du nintédanib par diminution de son absorption par la carbamazépine.

Surveillance clinique pendant l'association.

+ Polymyxine B (en cas d'administration chronique de carbamazépine)

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ Posaconazole

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du posaconazole.

Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques du posaconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.

+ Propafénone

Diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Quinine

Risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la quinine pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Rifabutine (+ voir Associations à prendre en compte)

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par la rifabutine et après son arrêt.

+ Vitamine D

Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de carbamazépine.

Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments hyponatrémiants

Majoration du risque d'hyponatrémie.

+ Bortézomib

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine, avec risque de moindre efficacité.

+ Cabazitaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine, avec risque de moindre efficacité.

+ Pérampanel

Diminution importante (jusqu'aux deux-tiers) des concentrations de pérampanel.

+ Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne)

Afin d'éviter la survenue d'une intoxication par la phénytoïne et de concentrations infra-thérapeutiques de carbamazépine, il est recommandé d'ajuster la concentration plasmatique de phénytoïne à 13 microgrammes/mL avant d'ajouter le traitement par la carbamazépine.

+ Tamoxifène

Risque d'inefficacité du tamoxifène par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Médicaments pouvant diminuer la concentration plasmatique de la carbamazépine

Une diminution du taux plasmatique de carbamazépine peut s'observer en cas d'association avec d'autres inducteurs enzymatiques tels que :

Antiépileptiques : phénobarbital, phénytoïne, primidone, felbamate (environ 25 %), méthosuximide, oxcarbazépine, fosphénytoïne, progabide, valpromide, acide valproïque,

phensuximide et clonazépam.

Antipaludiques : méfloquine.

Bronchodilatateurs ou antiasthmatiques : théophylline, aminophylline.

Antituberculeux : rifampicine.

Antinéoplasiques : cisplatine ou doxorubicine.

Médicaments cardiovasculaires : digoxine.

Médicaments dermatologiques : isotrétinoïne.

En raison des interactions potentielles dans le cadre d'une polythérapie antiépileptique, les taux plasmatiques doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et la posologie doit être adaptée en conséquence. La mesure sanguine de leurs concentrations plasmatiques respectives peut varier d'un patient à l'autre et, de plus, elle est généralement bidirectionnelle.

Les taux sériques de la carbamazépine peuvent être diminués en cas d'administration concomitante de préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ceci est dû à l'effet inducteur sur les enzymes métabolisant le médicament, qui peut persister jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement avec le millepertuis. Chez les patients prenant du millepertuis, les taux sériques de la carbamazépine doivent être surveillés et le traitement avec le millepertuis doit être arrêté. Les taux de carbamazépine peuvent augmenter après l'arrêt du millepertuis. La dose de carbamazépine devra alors être ajustée.

Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du métabolite époxyde carbamazépine

Étant donné que des taux plasmatiques élevés de -10,11-époxyde carbamazépine peuvent entraîner des effets indésirables (p. ex. vertiges, somnolence, ataxie, diplopie), la dose de carbamazépine doit être ajustée en conséquence et/ou les taux plasmatiques doivent être surveillés en cas d'utilisation concomitante avec les substances décrites ci-dessous :

Antiépileptiques : progabide, acide valproïque, valnoctamide, valpromide, primidone, brivaracétam.

Médicaments pouvant augmenter la concentration plasmatique de carbamazépine

L'augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine peut entraîner l'apparition de symptômes assimilés à des effets secondaires (voir rubrique 4.8 ? p. ex. vertige, somnolence, ataxie, étourdissements, fatigue, trouble de la démarche, diplopie). Si nécessaire, il convient de contrôler les taux plasmatiques de carbamazépine et de réduire la posologie, lorsque la carbamazépine est utilisée en même temps que les substances ci-dessous :

Analgésiques, anti-inflammatoires : dextropropoxyphène, propoxyphène, ibuprofène.

Antibiotiques : antibiotiques macrolides (p. ex. érythromycine, troléandomycine, josamycine, clarithromycine), ciprofloxacine.

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

Antiépileptiques : felbamate, lamotrigine, phénobarbital, primidone, stiripentol, vigabatrine.

Antifongiques : azoles (p. ex. itraconazole, kétoconazole, voriconazole). Des antiépileptiques de remplacement peuvent être recommandés aux patients traités par itraconazole ou voriconazole.

Antihistaminiques : loratadine, terféndine.

Antipsychotiques : olanzapine.

Antituberculeux : isoniazide.

Antiviraux : inhibiteurs de la protéase pour le traitement du VIH (p. ex. ritonavir).

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : acétazolamide.

Médicaments cardiovasculaires : diltiazem, vérapamil.

Médicaments gastro-intestinaux : oméprazole.

Relaxants musculaires : oxybutynine, dantrolène.

Neuroleptiques : loxapine, olanzapine, quétiadine

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticlopidine.

Autres interactions : nicotinamide (chez l'adulte et uniquement à forte posologie).

Effet de la carbamazépine sur les concentrations plasmatiques d'autres médicaments pris en association

La carbamazépine peut faire baisser, diminuer ou supprimer l'activité de certains médicaments. L'utilisation de la carbamazépine en association avec les substances médicamenteuses mentionnées ci-après peut nécessiter un ajustement de la posologie pour assurer la réponse clinique recherchée, notamment lors de l'instauration ou de l'interruption du traitement par la carbamazépine :

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

Antibiotiques : rifabutine.

Anticoagulants : anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, phenprocoumone, dicoumarol, acénocoumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban et édoxaban).

Antidépresseurs : bupropion, citalopram, miansérine, sertraline, néfazodone, trazodone.

Antidépresseurs tricycliques : imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine.

Antiémétiques : aprépitant.

Antiépileptiques : clobazam, clonazépam, éthosuximide, felbamate, lamotrigine, eslicarbazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, primidone, tiagabine, topiramate, acide valproïque, zonisamide.

Antifongiques : itraconazole, voriconazole. Des antiépileptiques alternatifs peuvent être recommandés aux patients traités par itraconazole ou voriconazole.

Antinéoplasiques : imatinib, lapatinib, temsirolimus.

Antipsychotiques : clozapine, brompéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone, palipéridone, ziprasidone.

Antiviraux : inhibiteurs de la protéase pour le traitement contre le VIH (p. ex. indinavir, ritonavir, saquinavir).

Anxiolytiques : alprazolam, midazolam, clobazam.

Bronchodilatateurs ou antiasthmatiques : théophylline.

Contraceptifs : contraceptifs hormonaux (envisager d'autres méthodes contraceptives).

Médicaments cardiovasculaires : inhibiteurs des canaux calciques (groupe de la dihydropyridine, p. ex. féلودipine), isradipine, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, cérivastatine.

Médicaments contre les troubles érectiles : tadalafil.

Immunosuppresseurs : ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agents thyroïdiens : lévothyroxine.

Autres interactions médicamenteuses : quinidine, hydroquinidine, méthylphénidate, propranolol, flunarizine, produits contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone (gestrinone, tibolone, torémifène).

Contraceptifs hormonaux

Pour les médicaments à base d'œstrogènes et/ou progestatifs, y compris les contraceptifs oraux et le traitement hormonal substitutif (voir rubrique 4.4), une autre méthode contraceptive fiable (p. ex. préservatifs) doit être utilisée. Chez les patientes prenant des contraceptifs, des saignements intermenstruels ou du spotting peuvent survenir brusquement en raison d'une diminution de l'activité du contraceptif. Ainsi, la carbamazépine peut annuler l'effet thérapeutique des médicaments contenant des œstrogènes et/ou des médicaments contenant de la progestérone.

La carbamazépine peut diminuer les concentrations plasmatiques du bupropion et augmenter celles de son métabolite l'hydrobupropion.

Autres associations médicamenteuses à prendre en compte

L'association de carbamazépine à d'autres médicaments psychotropes, p. ex. neuroleptiques, antidépresseurs, sédatifs, hypnotiques, antalgiques, antihistaminiques sédatifs, peut s'accompagner d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables neurologiques.

L'association concomitante de carbamazépine à des anticoagulants oraux d'action directe (rivaroxaban, dabigatran, apixaban et édoxaban) peut entraîner une diminution des taux plasmatiques des anticoagulants oraux d'action directe. De plus amples détails sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

Anticoagulants oraux d'action directe (AOD)	Recommandations en cas d'association d'AOD et de carbamazépine
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> • Pour la prévention des thromboembolies veineuses dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, et pour la prévention de la récurrence de thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), l'association doit être utilisée avec précaution • L'association doit être évitée en cas de traitement de la TVP et de l'EP.
Rivaroxaban	L'association doit être évitée à moins que le patient soit suivi pour détecter l'apparition de signes et symptômes de thrombose.
Dabigatran	L'association doit être évitée.
Edoxaban	La prudence est recommandée en cas d'association.

Un risque augmenté de développer un syndrome de Stevens-Johnson existe en cas d'association aux neuroleptiques.

L'association de carbamazépine et de paracétamol peut diminuer la biodisponibilité du paracétamol (acétaminophène) et l'association à long terme peut être associée à une hépatotoxicité.

L'association de carbamazépine et de lithium ou de métoclopramide, d'une part, et celle de carbamazépine et de neuroleptiques (halopéridol, thioridazine), d'autre part, peut aggraver les effets indésirables neurologiques. Chez les patients prenant des neuroleptiques, la

carbamazépine réduit les taux plasmatiques de ces médicaments et peut donc aggraver leur maladie. Un ajustement des doses de neuroleptiques peut être nécessaire.

Les risques d'effets neurotoxiques peuvent être augmentés lors de l'association de carbamazépine (ataxie) et de lithium (syndrome cérébelleux) même si les taux plasmatiques du lithium sont dans les limites de la normale (voir rubrique 4.2). Les autres symptômes de neurotoxicité possibles sont les suivants : instabilité à la marche, nystagmus horizontal, hyper-réflexie, contractions musculaires. Ces effets neurologiques sont réversibles à l'arrêt du lithium. L'hépatotoxicité de l'isoniazide peut être augmentée par la carbamazépine.

L'association de carbamazépine et de diurétiques hypokaliémiants (diurétiques de l'anse et thiazides), par exemple l'hydrochlorothiazide et le furosémide, peut induire une hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

L'association de carbamazépine et d'anti-arythmiques, d'antidépresseurs cycliques ou d'érythromycine, augmente le risque d'anomalies de la conduction cardiaque.

La carbamazépine peut réduire l'action des myorelaxants tels que le pancuronium. Un bloc neuromusculaire peut donc être plus rapidement réversible. Les patients doivent être surveillés en conséquence et la posologie du myorelaxant peut être augmentée si nécessaire.

En cas de traitement concomitant avec l'isotrétinoïne (anti-acnéique), il convient de surveiller les concentrations plasmatiques de carbamazépine car des cas de modification imprévisible de la biodisponibilité de la carbamazépine et de son métabolite actif imputable à l'isotrétinoïne ont été signalés.

La carbamazépine semble augmenter l'élimination des hormones thyroïdiennes et par conséquent augmenter les besoins chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Un bilan thyroïdien sera donc pratiqué au début et à l'arrêt du traitement par carbamazépine en cas d'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Un ajustement de la posologie de cette dernière peut s'avérer nécessaire.

L'administration concomitante de carbamazépine et de médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (p. ex. fluoxétine) peut entraîner un syndrome sérotoninergique toxique.

Les effets hématotoxiques graves de la clozapine peuvent être augmentés en cas d'association à la carbamazépine.

Lors d'utilisation combinée de la carbamazépine et du lévétiracétam, on a rapporté une toxicité accrue induite par la carbamazépine.

Une augmentation de l'hypersensibilité (p. ex. rash, hyperéosinophilie) peut apparaître en cas d'association à la procarbazine.

Comme les autres médicaments psycho-actifs, la carbamazépine peut réduire la tolérance à l'alcool. Les patients doivent donc s'abstenir de consommer de l'alcool pendant la durée du traitement.

Interférences avec les tests sérologiques

En raison de son interférence avec l'analyse par CLHP, la carbamazépine peut entraîner des faux positifs pour la concentration de la perphénazine. La carbamazépine et son métabolite 10,11-époxyde peuvent induire des concentrations faussement positives des antidépresseurs tricycliques avec la méthode du dosage immunologique par polarisation de fluorescence.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer et contraception

En raison de l'interaction de la carbamazépine avec les médicaments contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une méthode de contraception de remplacement devra être utilisée

pendant le traitement par carbamazépine et pendant les deux semaines suivant la prise de la dernière dose (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général :

Un avis médical spécialisé concernant les risques potentiels pour le fœtus causés à la fois par les crises d'épilepsie et par le traitement antiépileptique doit être donné à toutes les femmes en âge de procréer qui prennent un traitement antiépileptique, en particulier aux femmes qui planifient une grossesse et aux femmes enceintes.

L'arrêt brutal d'un traitement par un médicament antiépileptique doit être évité car il peut entraîner des crises susceptibles d'avoir des conséquences graves pour la femme et l'enfant à naître.

La monothérapie doit être privilégiée pour le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse, dans la mesure du possible. En effet, une polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales que la monothérapie ; ce risque varie selon les antiépileptiques co-administrés.

Il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 %) de la population générale. Une augmentation du nombre d'enfants malformés a été observée dans la population traitée par une polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.

Risque lié à la carbamazépine :

Dans l'espèce humaine, la carbamazépine traverse le placenta. L'exposition prénatale à la carbamazépine peut augmenter les risques de malformations congénitales et d'autres effets néfastes sur le développement. Dans l'espèce humaine, l'exposition à la carbamazépine pendant la grossesse est associée à une fréquence de malformations congénitales majeures 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies du tube neural (spina bifida), des anomalies crânio-faciales (dont les fentes labiales/palatines), des malformations cardiovasculaires, des hypospadias, une hypoplasie des doigts et d'autres anomalies impliquant différents organes ont été rapportées chez les enfants de femmes traitées par carbamazépine pendant la grossesse. Une surveillance prénatale spécialisée de ces malformations est recommandée.

Des troubles du développement neurologique ont été rapportés chez des enfants nés de femmes épileptiques prenant de la carbamazépine seule ou en association avec d'autres antiépileptiques pendant la grossesse. Les études relatives au risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse sont contradictoires et ne permettent pas d'exclure un risque.

La carbamazépine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que le bénéfice ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles. La femme doit être pleinement informée et comprendre les risques liés à la prise de carbamazépine pendant la grossesse.

Les données disponibles suggèrent que le risque de malformation associé à la carbamazépine peut être dose-dépendant. Si, sur la base d'une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices, aucune alternative thérapeutique n'est appropriée, et le traitement par la carbamazépine est poursuivi, une monothérapie et la dose efficace la plus faible de

carbamazépine doivent être utilisées et une surveillance des taux plasmatiques est recommandée. La concentration plasmatique pourrait être maintenue dans la partie inférieure de l'intervalle thérapeutique allant de 4 à 12 microgrammes/mL, à condition que le contrôle des crises soit maintenu.

Il a été rapporté que certains médicaments antiépileptiques, comme la carbamazépine, diminuent les taux sériques de folate. Ce déficit peut contribuer à l'incidence accrue de malformations congénitales dans la descendance des femmes épileptiques traitées. Une supplémentation en acide folique est recommandée avant et pendant la grossesse. Afin de prévenir les troubles hémorragiques dans la descendance, il a également été recommandé d'administrer de la vitamine K1 à la mère au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Si une femme envisage une grossesse, tous les efforts doivent être faits pour passer à une alternative thérapeutique appropriée avant la conception et avant l'interruption de la contraception. Si une femme devient enceinte alors qu'elle prend de la carbamazépine, elle doit être orientée vers un spécialiste afin de réévaluer le traitement par la carbamazépine et d'envisager des alternatives thérapeutiques.

Femmes en âge de procréer

La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer, à moins que le bénéfice potentiel ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles. La femme doit être pleinement informée et comprendre le risque d'atteinte potentielle du fœtus si la carbamazépine est prise pendant la grossesse et, par conséquent, l'importance de planifier toute grossesse. Un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer doit être envisagé avant l'instauration du traitement par la carbamazépine.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant deux semaines après l'arrêt du traitement. En raison de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, le traitement par carbamazépine peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces. Au moins une méthode de contraception efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires, y compris une méthode de contraception de type mécanique (par exemple un préservatif), doivent être utilisées. Les conditions individuelles doivent être évaluées dans chaque cas, en impliquant la patiente dans la discussion, lors du choix de la méthode de contraception.

Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par la carbamazépine ne doit pas être interrompu, l'aggravation de la maladie étant préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

Chez le nouveau-né :

Les inducteurs enzymatiques ont pu provoquer :

- peu fréquemment, un syndrome hémorragique survenant dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K₁ per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né semblent appropriés. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né ;
- rarement, des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, qu'une supplémentation de la mère en vitamine D au cours du 3^{ème} trimestre semble pouvoir prévenir.

Suivi postnatal/Chez l'enfant : en cas d'exposition pendant la grossesse, un suivi rapproché du développement neurocomportemental de l'enfant est à instaurer et une prise en charge adaptée doit être mise en place au plus tôt en cas de nécessité.

On a observé quelques cas de convulsions ou de dépressions respiratoires, ainsi que quelques cas de vomissements, de diarrhée et/ou de diminution de la prise de nourriture ont également été rapportés chez des nouveau-nés lorsque la mère avait pris des anticonvulsivants. Ces réactions peuvent être une manifestation d'un syndrome de privation néonatal.

Allaitement

La carbamazépine et son principal métabolite, l'époxycarbamazépine, sont tous les deux présents dans le lait maternel à des concentrations d'environ 25 à 60 % de la concentration plasmatique totale. Compte tenu de la possibilité d'apparition d'effets indésirables non dose-dépendants chez le nouveau-né, par précaution, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement. L'allaitement sera interrompu en cas de signes de sédation.

Des hépatites cholestatiques ont été rapportées chez les nouveau-nés exposés à la carbamazépine pendant la grossesse ou durant l'allaitement. C'est pourquoi, les nourrissons allaités dont les mères sont traitées par carbamazépine devront être étroitement surveillés pour déceler tout effet indésirable hépatobiliaire.

Fertilité

Dans de rares cas, on a rapporté une diminution de la fertilité chez l'homme et/ou une spermatogénèse anormale.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La carbamazépine exerce une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques liés aux crises d'épilepsie. Les réactions du patient peuvent être influencées négativement par des étourdissements, une sensation vertigineuse, une somnolence, de la fatigue, une ataxie, des troubles de l'accommodation, une diplopie, une vision trouble, en particulier en début de traitement. La capacité de réaction du patient peut être altérée encore plus en cas d'utilisation de doses élevées ou d'association de la carbamazépine à d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central, ou à des boissons alcoolisées. Les patients devront être avertis des dangers que peuvent représenter la conduite de véhicules et/ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ci-après semblent être dose-dépendants (dose initiale très élevée ou chez les patients âgés) et sont observés notamment en début de traitement. Ils peuvent céder spontanément en quelques jours ou après une réduction temporaire de la posologie :

- étourdissements, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, troubles de l'accommodation, confusion, agitation, nausées, vomissements et réactions allergiques cutanées.

Les effets indésirables liés à la dose diminuent (ou disparaissent) généralement après quelques jours, soit spontanément, soit après réduction temporaire de la dose. Les effets graves intéressant les systèmes hématologique, hépatique, dermatologique, cardiovasculaire (voir rubrique 4.9) ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement. Les effets indésirables au niveau du système nerveux central peuvent être la manifestation d'un surdosage

relatif ou d'une fluctuation significative du taux plasmatique. Dans ces cas, il est conseillé d'assurer un contrôle des taux plasmatiques et de fractionner la dose quotidienne en doses plus petites.

Les effets indésirables issus des essais cliniques sont listés selon la terminologie MedDRA par classes de systèmes d'organes. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont rangés par fréquence, du plus fréquent au moins fréquent. A l'intérieur de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système d'organe et par fréquence. La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100, < 1/10), peu fréquents (? 1/1 000, < 1/100), rares (? 1/10 000, < 1/1 000) et très rares (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Fréquence indéterminée : réactivation d'une infection avec HHV-6 (herpèsvirus humain de type 6).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents : leucopénie.

Fréquents : éosinophilie, thrombopénie.

Rares : lymphadénopathie, leucocytose.

Très rares : agranulocytose, aplasie médullaire, anémie aplasique, érythroblastopénie, anémie, anémie mégaloblastique, réticulocytose, anémie hémolytique, splénomégalie, pancytopénie.

Selon les données publiées, le trouble le plus fréquemment décrit est une leucopénie bénigne, transitoire dans 10 % des cas, tandis que 2 % sont persistants.

Affections du système immunitaire

Peu fréquents : hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) avec fièvre, éruptions cutanées, vascularite, adénopathies, pseudolymphome, articulations douloureuses (arthralgies), leucopénie, éosinophilie, hypogammaglobulinémie, hépatomégalie et splénomégalie ou anomalies des tests hépatiques et syndrome de raréfaction des voies biliaires, ces manifestations se combinant de diverses manières. D'autres organes tels que les poumons, les reins, le pancréas et le muscle cardiaque peuvent également être affectés. L'existence de rares cas de réactions croisées entre la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et l'oxcarbazépine doit rendre prudent le remplacement de la carbamazépine par l'une ou l'autre de ces molécules.

Rares : hépatite, pouvant être grave.

Très rares : réaction allergique généralisée aiguë, réactions anaphylactiques, angi?dème.

Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).

Affections endocriniennes

Fréquents : gain de poids, ?dème, hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Très rares : galactorrhée, gynécomastie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : rétention hydrique.

Rares : carence en acide folique, perte d'appétit.

Fréquence indéterminée : hyperammoniémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquents : confusion et agitation chez le patient âgé, état dépressif, agressivité, troubles de la pensée, hallucinations (visuelle et auditive), activation d'une psychose latente.

Rares : agitation, manie.

Très rares : phobies.

Affections du système nerveux

Très fréquents : étourdissements, somnolence, sédation, ataxie (troubles ataxiques et corticaux).

Fréquents : céphalées.

Peu fréquents : manque d'énergie, mouvements anormaux involontaires à type d'astérisis, tremblements, dystonie, troubles dyskinétiques tels que dyskinésie buccofaciale ou tics et nystagmus.

Rares : troubles choréo-athétosiques, troubles oculomoteurs, troubles de l'élocution (p. ex. dysarthrie, troubles de la parole), paresthésies, neuropathie périphérique, polyneuropathie, parésie.

Très rares : troubles du goût, syndrome malin des neuroleptiques, méningite aseptique accompagnée de myoclonies et éosinophilie périphérique.

Fréquence indéterminée : troubles de la mémoire.

Affections oculaires

Fréquents : troubles de l'accommodation (p. ex. vision trouble), diplopie.

Rare : opacités du cristallin, conjonctivite.

Très rares : toxicité rétinienne, cataracte.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : acouphènes.

Très rares : troubles de la perception auditive, troubles de l'audition (hypoacousie ou hyperacousie).

Affections cardiaques

Peu fréquents : troubles de la conduction, bloc auriculo-ventriculaire, accompagné dans des cas isolés de syncope, bradycardie, troubles du rythme cardiaque, aggravation d'une coronaropathie, insuffisance cardiaque congestive.

Affections vasculaires

Peu fréquents : vascularite.

Rares : hypertension, hypotension.

Très rares : thrombophlébite, thrombo-embolie, collapsus circulatoire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rares : réactions pulmonaires d'hypersensibilité accompagnées de fièvre, dyspnée, pneumopathie ou pneumonie (alvéolite), fibrose pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : nausées, vomissements.

Fréquents : perte d'appétit, sécheresse buccale.

Peu fréquents : diarrhée, constipation.

Rares : douleurs abdominales.

Très rares : stomatite, gingivite, glossite, pancréatite.

Fréquence indéterminée : colite.

Affections hépatobiliaires

Rares : ictère, hépatite (cholestatique, cytolytique, granulomateuse, mixte), exceptionnels cas de syndrome de disparition des canaux biliaires, insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents : réactions cutanées allergiques accompagnées ou non de fièvre, urticaire (pouvant être grave).

Peu fréquents : prurit, dermatite exfoliative, érythrodermie, alopecie, hyperhidrose.

Rares : lupus érythémateux systémique.

Très rares : réactions indésirables cutanées sévères : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, syndrome de Lyell* et nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir rubrique 4.4), modification de la pigmentation de la peau, acné, hirsutisme, photosensibilité, érythème exsudatif multiforme et noueux, purpura, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Fréquence indéterminée : kératose lichénoïde, onychomadèse.

Des preuves de plus en plus nombreuses plaident en faveur de l'association de marqueurs génétiques et la survenue d'événements indésirables cutanés, notamment SSJ, NET, DRESS, PEAG et rash maculopapuleux. Chez les patients japonais et européens, ces réactions ont été associées à l'utilisation de la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A*3101. Il a été montré qu'un autre marqueur, l'allèle HLA-B*1502, était fortement associé au SSJ et à la NET chez les Chinois Han, les Thaïlandais et certaines autres populations d'origine asiatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Rares : faiblesse musculaire.

Très rares : arthralgie, myalgies, spasmes musculaires, troubles du métabolisme osseux.

Fréquence indéterminée : fracture.

Il a été rapporté une diminution de la densité minérale osseuse, une ostéopénie, une ostéoporose et des fractures chez les patients traités à long terme avec la carbamazépine. Le mécanisme par lequel la carbamazépine affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

La carbamazépine est susceptible d'augmenter le métabolisme du 25-OH-cholécalciférol, entraînant ainsi une diminution du taux de calcium qui peut, dans de rares cas, se traduire par une ostéomalacie, une arthralgie, une myalgie et des crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquents : atteinte rénale à type de protéinurie, élévation de la créatinine pouvant entrer ou non dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité*, hématurie, oligurie, augmentation de l'urée sanguine/azotémie.

Rares : troubles mictionnels tels que dysurie, pollakiurie, fréquence urinaire et rétention urinaire.

Très rares : insuffisance rénale, néphropathie interstitielle.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rares : gynécomastie, galactorrhée.

Très rares : troubles sexuels à type d'impuissance, diminution de la libido, de stérilité masculine et/ou spermatogénèse anormale (avec diminution du nombre et/ou de la motilité des spermatozoïdes).

Affections congénitales, familiales et génétiques

Très rares : porphyrie aiguë (porphyrie aiguë intermittente et porphyrie mixte), porphyrie non aiguë (porphyrie cutanée tardive).

Fréquence indéterminée : malformations congénitales, autres anomalies du développement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents : fatigue.

Fréquents : ?dème.

Investigations

Très fréquents : augmentation des gamma-glutamyl-transpeptidases (due à une induction enzymatique), habituellement non pertinente sur le plan clinique.

Fréquents : augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, diminution de l'osmolalité plasmatique liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, pouvant entraîner des cas isolés d'intoxication hydrique accompagnés de léthargie, vomissements, céphalées, confusion mentale, anomalies neurologiques.

Peu fréquents : augmentation des transaminases.

Très rares : hypercholestérolémie, y compris augmentation du cholestérol HDL et des triglycérides, augmentation de la pression intra-oculaire, anomalies des tests thyroïdiens : diminution de la L-thyroxine (thyroxine libre, thyroxine, tri-iodothyronime) et augmentation de la TSH, généralement sans manifestations cliniques, augmentation de la prolactine dans le sang, augmentation du cortisol sérique.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée : chutes (en cas de traitement par carbamazépine en association, ataxie, étourdissement, somnolence, hypotension, état confus, sédation peuvent survenir (voir rubrique 4.4)).

La carbamazépine peut diminuer les taux plasmatiques de l'acide folique et de la vitamine B12 et peut augmenter le taux de l'homocystéine.

* Il existe de plus en plus de preuves mettant en évidence l'association de marqueurs génétiques et l'apparition d'effets indésirables cutanés, tels que SJS, NET, DRESS, PEAG et rash

maculopapuleux.

Chez les patients japonais et d'Europe du Nord, ces réactions ont été rapportées comme associées à la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A*3101. Un autre marqueur, HLA-B*1502 a montré qu'il était fortement associé au SJS et NET chez les patients d'origine chinoise Han, thaïlandaise et de l'Asie du Sud-Est (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Le surdosage de carbamazépine n'a été décrit qu'avec de très fortes doses (4 à 20 g). Les concentrations plasmatiques étaient alors toujours supérieures à 20 µg/mL. Un taux plasmatique de 38 µg/mL ne s'est pas avéré fatal pour le patient. Des cas de décès par surdosage de carbamazépine ont été rapportés dans la littérature.

Symptômes

Les signes et symptômes évoquant un surdosage impliquent le système nerveux central (SNC) et les systèmes cardiovasculaire, gastro-intestinal, musculosquelettique, rénal ou respiratoire, ou peuvent correspondre aux effets indésirables mentionnés en rubrique 4.8.

Système nerveux central : dépression du SNC, désorientation, somnolence, agitation, hallucinations, troubles de la conscience pouvant évoluer à bas bruit et conduire à un coma profond, stupeur, vertiges, agitation, confusion, vision trouble, troubles de l'élocution, dysarthrie, nystagmus, ataxie, dyskinésie, hyper- puis hypo-réflexie ; convulsions, troubles psychomoteurs, myoclonies, opisthotonos, mouvements involontaires, tremblements, bouffée de chaleur, crises, dysrythmie, hypothermie, mydriase, signes anticholinergiques. L'intoxication peut se compliquer, dans les cas sévères, par une dépression respiratoire.

Système respiratoire : dépression respiratoire, œdème pulmonaire, cyanose, arrêt respiratoire.

Système cardiovasculaire : tachycardie, modification de la pression sanguine (hypotension, avec possibilité d'épisodes d'hypertension), arythmies, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, bouffée de chaleur, troubles de la conduction avec élargissement du complexe QRS, modifications de l'électrocardiogramme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire, allongement du QT), pouvant conduire à un collapsus, une défaillance et un arrêt cardiaque et syncope associée à un arrêt cardiaque.

Système gastro-intestinal : nausées, vomissements, trouble de la vidange gastrique, diminution de la motricité gastro-intestinale.

Système musculosquelettique : des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors d'une intoxication par la carbamazépine.

Système rénal : rétention urinaire, oligurie ou anurie ; œdèmes, intoxication hydrique imputables à l'effet antidiurétique de la carbamazépine.

Anomalies biologiques : hyponatrémie, possibilité d'acidose métabolique, possibilité d'hyperglycémie, augmentation de la créatine-phosphokinase (CPK), leucocytose, leucopénie, neutropénie, glucosurie, acétonurie.

Traitement des symptômes

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage à la carbamazépine. La conduite à tenir face à un surdosage de carbamazépine varie en fonction de l'état clinique du patient. Après hospitalisation, un dosage des taux plasmatiques sera pratiqué afin de confirmer l'intoxication par la carbamazépine et de déterminer l'importance du surdosage. La conduite d'urgence consiste à faire évacuer rapidement le médicament par évacuation de l'estomac, lavage gastrique et administration de charbon activé ou d'un laxatif. Un retard au moment de la vidange gastrique peut entraîner un ralentissement de l'absorption, conduisant à une rechute durant la phase de traitement de l'intoxication. Si nécessaire, un traitement symptomatique en unité de soins intensifs avec surveillance du niveau de conscience, des paramètres cardiovasculaires (monitoring cardiaque) et correction soigneuse des déséquilibres électrolytiques.

Recommandations particulières

Hypotension : administration IV de dopamine ou de dobutamine.

Troubles du rythme cardiaque : prise en charge symptomatique à déterminer pour chaque patient.

Les convulsions seront traitées avec une benzodiazépine (p. ex. diazépam) ou un autre anticonvulsivant tel que le phénobarbital (avec prudence, en raison du risque accru de détresse respiratoire) ou le paralaldéhyde.

Hyponatrémie (intoxication hydrique) : restriction hydrique et perfusion IV lente et prudente de NaCl à 0,9 %. Ces mesures peuvent être utiles pour prévenir les lésions cérébrales.

La perfusion de charbon activé a été recommandée. L'hémodialyse est une option efficace pour le traitement d'un surdosage de carbamazépine. La diurèse forcée et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces.

Compte tenu de l'absorption différée, prévoir une rechute ou l'aggravation de la symptomatologie aux 2^e et 3^e jours suivant le surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique, code ATC : N03AF01.

Mécanisme d'action

La carbamazépine agit principalement sur les canaux sodiques voltage dépendant ; les autres mécanismes d'action étant partiellement élucidés. Par ailleurs, la diminution de la libération du glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent essentiellement expliquer les effets antiépileptiques. Les propriétés antimaniaques de la carbamazépine semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline.

La carbamazépine pourrait inhiber l'afflux de calcium dépendant de l'AMP et est connue pour être un antagoniste des récepteurs de l'adénosine cyclique associé à la libération de neurotransmetteurs ; et ces deux actions pourraient être à l'origine de son activité antiépileptique. Les études chez l'animal ont démontré que la carbamazépine exerce des effets inhibiteurs sur les décharges hippocampiques et inhibe également les voies réticulo-thalamiques et thalamo-corticales impliquées dans les crises tonico-cloniques.

Les antiépileptiques sont dotés de propriétés stabilisantes de membrane qui se sont révélées utiles pour soulager la douleur de type neuropathique, notamment lorsqu'elle est assortie d'une composante lancinante comme dans la névralgie du trijumeau.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la carbamazépine est pratiquement totale, quoique lente et variable d'un patient à l'autre.

Le pic plasmatique du principe actif sous forme inchangée est atteint dans les 24 heures. La biodisponibilité de la carbamazépine est située entre 85 et 100 % et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Les données de la littérature en ce qui concerne les concentrations thérapeutiques et toxiques permettent de conclure que le contrôle des convulsions intervient pour des concentrations plasmatiques comprises entre 4 et 12 µg/mL, des taux supérieurs à 20 µg/mL entraînant une aggravation de la symptomatologie. La douleur associée à la névralgie du trijumeau est contrôlée pour des taux plasmatiques compris entre 5 et 18 µg/mL. Les effets indésirables apparaissent à des concentrations plasmatiques supérieures à 8 à 9 µg/mL.

Distribution

Le taux de liaison de la carbamazépine aux protéines plasmatiques est de 70 à 80 %. L'activité est généralement observée pour des concentrations plasmatiques à l'équilibre (soit au bout d'une semaine de traitement) de 4 à 12 microgrammes/mL (soit 17 à 50 micromoles/L), et les réactions toxiques surviennent pour des concentrations supérieures à 15 microgrammes/mL. Le pourcentage de carbamazépine libre est constant pour les concentrations allant jusqu'à 50 µg/mL.

Le métabolite pharmacologiquement actif, le carbamazépine-10,11-époxyde, est lié à 48 à 53 % avec les protéines du plasma (environ 0,74 L/kg).

La concentration de la carbamazépine dans le liquide céphalo-rachidien est de 33 % de la concentration plasmatique mesurée. La concentration de carbamazépine inchangée dans la salive représente 20 à 30 % de la concentration plasmatique totale. La substance active passe aussi dans le lait maternel, où elle est deux fois moins concentrée, la concentration représente 25 à 60 % de la concentration totale dans le plasma. La carbamazépine franchit la barrière placentaire. Le volume apparent de distribution est de 0,8 à 1,9 L/kg. En outre, pendant la grossesse, la fraction libre est augmentée. L'administration de la forme à libération prolongée permet : un écrêtement du pic plasmatique, le maintien des concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique usuelle de la carbamazépine, l'espacement des prises.

Biotransformation

La carbamazépine est largement métabolisée par le foie, principalement par voie oxydative aboutissant à la production d'un seul métabolite pharmacologiquement actif, le 10, 11-époxyde de carbamazépine. Le cytochrome P450 3A4 a été identifié comme le principal enzyme responsable de la formation de ce métabolite. La carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique et donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses. Celui-ci peut représenter jusqu'à 30 % de la molécule mère active circulante. Le métabolite inactif 10,11-diol est le métabolite final de la biotransformation de la carbamazépine. Chez l'enfant, le métabolisme relativement intensif du produit peut nécessiter l'administration de doses de carbamazépine plus élevées (en mg/kg de poids corporel) pour assurer le maintien de concentrations thérapeutiques efficaces.

Élimination

Seuls environ 2 % de la dose administrée sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. La plupart est excrétée dans l'urine presque exclusivement sous forme de métabolites ; une partie est excrétée dans les fèces.

Chez les sujets sains, la clairance plasmatique est de $19,8 \pm 2,7$ mL/h/kg environ ; chez les patients sous monothérapie, elle est de $54,6 \pm 6,7$ mL/h/kg et de $113,3 \pm 33,4$ mL/h/kg chez les patients recevant un traitement combiné.

Après administration d'une dose unique, la demi-vie d'élimination de la substance sous forme inchangée dans le plasma est de l'ordre de 36 heures, tandis qu'après administration répétée, celle-ci n'atteint en moyenne que 16 à 24 heures, en fonction de la durée du traitement. Chez les patients traités de manière concomitante avec d'autres inducteurs enzymatiques tels que la phénytoïne ou le phénobarbital, des demi-vies moyennes de 9 à 10 heures ont été observées.

Populations particulières

La carbamazépine doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance rénale.

En cas d'affection hépatique à un stade avancé, le métabolisme de la carbamazépine peut être altéré.

La pharmacocinétique de la carbamazépine n'est pas modifiée chez le patient âgé, mais son métabolisme peut être influencé par une insuffisance hépatique. La forme à libération prolongée donne lieu à une diminution de la variabilité des concentrations de carbamazépine pour une même dose, et la tolérance et le contrôle des crises peuvent être améliorés chez l'épileptique.

La forme à libération prolongée doit être envisagée chez les patients traités par de fortes doses et présentant de manière intermittente des effets indésirables tels que diplopie, nausées, étourdissements et fatigue ; cette forme peut permettre de réduire la dose.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité pour la reproduction réalisées chez l'animal n'ont pas été suffisantes pour éliminer un effet tératogène de la carbamazépine dans l'espèce humaine.

Cancérogénèse

Les études menées chez le rat traité par la carbamazépine pendant deux ans ont révélé une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires chez les femelles et des tumeurs bénignes des testicules chez le mâle. Cependant, il n'y a pas d'arguments prouvant la pertinence de cette information lors de l'utilisation thérapeutique de la carbamazépine dans l'espèce humaine.

Toxicité pour la reproduction

Dans les études menées chez la souris, le rat et le lapin, l'administration orale de carbamazépine pendant l'organogénèse a induit une augmentation de la mortalité embryofœtale et des retards de croissance fœtale pour des doses quotidiennes qui ont été associées à une toxicité maternelle (supérieures à 200 mg/kg/jour). La carbamazépine a été tératogène dans un certain nombre d'études, en particulier chez la souris, mais son potentiel tératogène a été nul ou minime aux doses utilisées chez l'homme. Dans une étude de la toxicité pour la reproduction menée chez le rat, la descendance allaitée a présenté une diminution de la prise de poids avec une posologie maternelle de 192 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Copolymère de méthacrylate d'ammonium type B (contient de l'acide sorbique et de l'hydroxyde de sodium)

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) (contient du laurilsulfate de sodium et du polysorbate 80)

Triacétine

Talc

Cellulose microcristalline

Crospovidone

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de sécurité enfants :

Plaquette PVC/PVDC/aluminium/pergamyne ou plaquette OPA/aluminium/PVC. Boîte de 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 150, 168, 180, 200, 250 ou 500.

Boîte échantillon de 30 comprimés sécables à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 353 056-6 4 : 28 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium/Pergamyne.
- 34009 353 057-2 5 : 30 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium/Pergamyne.
- 34009 353 058-9 3 : 50 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium/Pergamyne.

- 34009 353 059-5 4 : 60 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium/Pergamyne.
- 34009 353 060-3 6 : 90 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium/Pergamyne.
- 34009 353 062-6 5 : 28 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC.
- 34009 353 063-2 6 : 30 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC.
- 34009 353 064-9 4 : 50 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC.
- 34009 353 065-5 5 : 60 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC.
- 34009 353 066-1 6 : 90 comprimés sécables à libération prolongée sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes susceptibles de procréer et femmes enceintes :
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : à l'initiation du traitement et une fois par an, la prescription est précédée de la signature par le médecin et la patiente de l'attestation d'information partagée. La délivrance nécessite la présentation de l'attestation annuelle co-signée.