

MONOGRAPHIE

Pr NOVO-OXCARBAZEPINE
(Oxcarbazépine)

Comprimés de 150 mg, de 300 mg et de 600 mg

Antiépileptique

Novopharm Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction : 29 mai 2008

Numéro de contrôle de la présentation : 109545

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
CONSERVATION ET STABILITÉ	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES	54
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	58

Pr NOVO-OXCARBAZEPINE
(Oxcarbazépine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés, 150 mg, 300 mg et 600 mg	Lactose monohydraté <i>Pour une liste complète, reportez-vous à la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes : NOVO-OXCARBAZEPINE (oxcarbazépine) est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint dans les crises partielles chez l'adulte épileptique.

Enfants (de 6 à 16 ans) : NOVO-OXCARBAZEPINE (oxcarbazépine) est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint des crises partielles chez les patients âgés de 6 à 16 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les résultats des études cliniques révèlent que la pharmacocinétique de l'oxcarbazépine chez les personnes âgées diffère de celle qu'on observe chez les plus jeunes, d'où des écarts possibles au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité. Une brève explication est donnée dans les sections suivantes : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées (> 65 ans); MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité connue à l'oxcarbazépine ou à l'un des composants de NOVO-OXCARBAZEPINE. Pour une liste complète, reportez-vous à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Réactions dermatologiques graves

Des réactions dermatologiques graves associées à l'utilisation de l'oxcarbazépine — érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson entre autres — ont été rapportées tant chez des enfants que chez des adultes. Le délai médian de survenue de ces réactions était de 19 jours. Ces réactions cutanées graves peuvent menacer le pronostic vital. Certains patients ont dû être hospitalisés et, dans de très rares cas, sont décédés. Des cas de récurrence ont également été signalés lors de la reprise du traitement par l'oxcarbazépine.

Le taux d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de syndrome de Stevens-Johnson signalé en association avec l'oxcarbazépine, dont on convient généralement qu'il est sous-estimé compte tenu de la sous-déclaration des cas, dépasse la fréquence historique estimée par un facteur de 3 à 10. On estime que la fréquence historique de ces réactions cutanées graves dans la population générale est de 0,5 à 6 cas par million d'années-personnes. Par conséquent, si un patient présente une réaction cutanée pendant son traitement par NOVO-OXCARBAZEPINE, il faut envisager l'arrêt du traitement et la prescription d'un autre antiépileptique.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type I (immédiate), y compris des éruptions cutanées, du prurit, de l'urticaire, un œdème de Quincke et des cas d'anaphylaxie, ont été signalées après la commercialisation du produit. Des cas d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke touchant le larynx, la glotte, les lèvres et les paupières ont été rapportés chez des patients après qu'ils eurent pris une première dose de l'oxcarbazépine ou les doses subséquentes. Le taux d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke signalé en association avec l'oxcarbazépine, dont on convient généralement qu'il est sous-estimé compte tenu de la sous-déclaration des cas, ne dépasse pas les valeurs estimées pour la fréquence historique. En effet, on estime que, dans la population générale, la fréquence historique des formes graves d'anaphylaxie varie de 50 à 300 cas par million d'années-personnes, que la prévalence à vie de l'anaphylaxie va de 0,05 % à 2,0 % et que celle de l'œdème de Quincke se chiffre entre 0,05 % et 1 %. Si un patient manifeste ces réactions après un traitement par l'oxcarbazépine, il faut mettre un terme à l'administration de ce médicament et entreprendre un traitement de substitution.

Patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine

Les patients qui ont connu des réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine devraient être informés que l'oxcarbazépine provoquera le même type de réaction chez environ 25 % d'entre eux. C'est pourquoi il convient de leur poser des questions précises sur la prise antérieure de carbamazépine. Les patients présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à la carbamazépine devraient normalement être traités par l'oxcarbazépine uniquement si les bienfaits éventuels du traitement justifient les risques qui lui sont associés. Des réactions d'hypersensibilité peuvent également survenir chez des patients n'ayant pas d'antécédents d'hypersensibilité à la carbamazépine. L'apparition de signes ou de symptômes d'hypersensibilité commande généralement l'interruption immédiate du traitement par NOVO-OXCARBAZEPINE.

Hypersensibilité multi-organique

Des réactions d'hypersensibilité multi-organique sont survenues peu de temps après l'instauration du traitement par l'oxcarbazépine (délai médian de détection : 13 jours; intervalle de 4 à 60) chez des adultes et des enfants. Même si le nombre de cas signalés était limité, nombre de ces réactions ont entraîné une hospitalisation et certaines ont été jugées potentiellement mortelles. Si les signes et les symptômes différaient, les patients présentaient habituellement, mais pas seulement, de la fièvre et des éruptions cutanées, en association avec d'autres troubles organiques. Parmi les autres manifestations connexes, mentionnons les troubles du sang et du système lymphatique (p. ex., éosinophilie, thrombopénie, lymphadénopathie, leucopénie, neutropénie, splénomégalie), les troubles hépato-biliaires (p. ex. hépatite, anomalies des épreuves de la fonction hépatique), les troubles rénaux (p. ex. protéinurie, néphrite, oligurie, insuffisance rénale), les troubles musculaires et articulaires (p. ex. enflure au niveau des articulations, myalgie, arthralgie, asthénie), les troubles du système nerveux (encéphalopathie hépatique), les troubles respiratoires (p. ex. dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, bronchospasmes, pneumopathie interstitielle), le syndrome hépatorénal, le prurit, et l'œdème de Quincke. Comme les manifestations varient, d'autres signes et symptômes intéressant d'autres organes sont possibles. Si on soupçonne une telle réaction, il faut interrompre l'administration de NOVO-OXCARBAZEPINE et instaurer un traitement de rechange. Bien qu'aucun cas de sensibilité croisée avec d'autres médicaments à l'origine de ce syndrome n'ait été signalé, l'expérience acquise avec les médicaments associés à une hypersensibilité multi-organique laisse entrevoir un risque.

Pouvoir carcinogène ou mutagène

Dans le cadre d'études d'une durée de deux ans sur le pouvoir carcinogène, on a administré de l'oxcarbazépine par voie orale à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg/jour chez les souris, et 250 mg/kg chez les rats. On a également administré son métabolite pharmacologiquement actif, la 10-hydroxy-oxcarbazépine (MHD), par voie orale à des rats à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour. Les résultats ont révélé une augmentation proportionnelle à la dose de

l'incidence des tumeurs hépatiques suivantes : hépatocarcinomes chez la rate (oxcarbazépine à raison de 25 mg/kg/jour), adénomes hépatocellulaires chez la souris (oxcarbazépine à raison de 70 mg/kg/jour) et l'un ou l'autre chez les mâles recevant 600 mg/kg/jour et les femelles recevant plus de 250 mg/kg/jour de MHD. On a pu observer une élévation négligeable de l'incidence des tumeurs bénignes interstitielles à cellules de Leydig chez les rats recevant 250 mg/kg/jour de MHD ainsi qu'une augmentation de l'incidence des agrégats de cellules granuleuses ou des tumeurs du col de l'utérus et du vagin chez les rates recevant 75 mg/kg/jour de MHD.

Les tumeurs hépatiques ont été attribuées à l'induction des enzymes microsomales du foie, effet faible ou absent chez les patients traités par l'oxcarbazépine. Les tumeurs interstitielles à cellules de Leydig sont courantes et spontanées chez les rats âgés, et sont jugées inoffensives chez l'être humain. On ignore s'il existe une relation entre les carcinomes à cellules granuleuses et le traitement par l'oxcarbazépine. Toutefois, les tumeurs étant de taille microscopique et d'apparence neutre, elles sont jugées sans grande importance dans les évaluations d'innocuité chez l'être humain.

Selon les résultats d'une série d'études de mutagénicité *in vitro* et *in vivo*, l'oxcarbazépine et le MHD sont dénués de pouvoir mutagène.

Appareil cardiovasculaire

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire d'importance clinique ou chez qui le tracé électrocardiographique affichait des anomalies ont été systématiquement exclus des essais cliniques sur l'oxcarbazépine. Il faut donc employer l'oxcarbazépine avec prudence chez les patients atteints de troubles de la conduction cardiaque ou prenant des médicaments qui diminuent la conduction auriculo-ventriculaire. L'emploi de l'oxcarbazépine est déconseillé chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire. Si le traitement par l'oxcarbazépine est indiqué chez un patient souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance cardiaque secondaire, il faut surveiller le poids corporel du patient pour déceler l'apparition d'une rétention aqueuse. La présence de rétention aqueuse ou l'aggravation du trouble cardiaque commandent le dosage des concentrations sériques de sodium. En présence d'hyponatrémie, il est essentiel de soumettre le patient à une restriction hydrique.

Dépendance/tolérance

Interruption de l'administration d'antiépileptiques

Comme c'est le cas pour tous les antiépileptiques, l'administration de NOVO-OXCARBAZEPINE doit être interrompue graduellement, afin de réduire au minimum le risque d'augmentation de la fréquence des crises.

Risques de pharmacodépendance et de toxicomanie

Le risque de toxicomanie associé à l'oxcarbazépine n'a pas fait l'objet d'études chez l'être humain.

L'injection intragastrique d'oxcarbazépine à quatre macaques de Buffon n'a donné lieu à aucun signe de dépendance physique, paramètre mesuré par le désir de s'administrer soi-même l'oxcarbazépine par simple pression d'un levier.

Système endocrinien et métabolisme

Hyponatrémie

Une hyponatrémie significative sur le plan clinique (natrémie < 125 mmol/L) peut apparaître pendant le traitement par l'oxcarbazépine. Dans les 14 essais contrôlés réalisés sur l'épilepsie, 2,5 % des patients traités par l'oxcarbazépine (soit 38/1 524) ont présenté une natrémie inférieure à 125 mmol/L à un moment ou à un autre durant le traitement, alors que ce pourcentage était nul chez les patients recevant le placebo ou le traitement actif de référence (carbamazépine et phénobarbital dans les essais où l'oxcarbazépine était substituée en monothérapie ou comme traitement d'appoint, ou phénytoïne et valproate dans les essais sur un premier traitement en monothérapie). Une hyponatrémie significative sur le plan clinique est généralement survenue au cours des trois premiers mois de traitement par l'oxcarbazépine. Cela dit, des cas de natrémie inférieure à 125 mmol/L ont été observés plus de un an après le début du traitement. La plupart des patients qui ont connu une hyponatrémie ne présentaient pas de symptômes, mais, comme les patients qui participaient aux essais cliniques étaient soumis à un suivi fréquent, certains d'entre eux ont vu leur dose d'oxcarbazépine réduite, leur traitement interrompu ou leur consommation de liquides limitée. Par contre, on ne sait pas si ces interventions ont permis de prévenir l'apparition d'événements plus graves. On a signalé des cas d'hyponatrémie symptomatique après la commercialisation du produit. Dans les essais cliniques, les patients dont le traitement par l'oxcarbazépine a été interrompu en raison d'une hyponatrémie ont généralement vu leur concentration sérique de sodium se normaliser en quelques jours, sans qu'il soit nécessaire d'instaurer un autre traitement.

Il faut mesurer les concentrations sériques de sodium avant d'entreprendre un traitement par l'oxcarbazépine chez les patients présentant une affection rénale préexistante associée à une hyponatrémie ou recevant d'autres médicaments connus pour réduire la natrémie (par exemple, des diurétiques ou des médicaments associés à une sécrétion inappropriée de vasopressine). Par la suite, il convient de mesurer les concentrations sériques de sodium après environ deux semaines, puis à intervalles mensuels au cours des trois premiers mois du traitement, ou selon ce que commande l'état du patient. Ces facteurs de risque touchent particulièrement les personnes âgées. Lorsqu'on amorce l'administration d'hyponatrémiants chez les patients traités par NOVO-OXCARBAZEPINE, le dosage des concentrations sériques de sodium doit se faire selon le même protocole. Si des symptômes cliniques évocateurs d'une hyponatrémie (p. ex., nausées, malaise, céphalées, léthargie, confusion ou obnubilation) se manifestent pendant le traitement par NOVO-OXCARBAZEPINE, il faut envisager de mesurer les concentrations sériques de sodium. Chez d'autres patients, ces mesures peuvent faire partie des épreuves de laboratoire courantes.

Hématologie

De très rares cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique et de pancytopenie ont été observés chez des patients traités par l'oxcarbazépine après la commercialisation de ce dernier (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). Cependant, étant donné la très faible incidence de ces manifestations et la présence de facteurs de confusion (p. ex., maladie sous-jacente, médication concomitante), il n'a pas été possible de vérifier s'il existe une relation de cause à effet.

L'interruption du traitement doit être envisagée si un patient présente des signes d'aplasie médullaire significative.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

De très rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été signalés. L'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique (nausées et vomissements, anorexie, prurit, douleur dans le quadrant supérieur droit, etc.) commande une évaluation immédiate de la fonction hépatique. En présence d'une anomalie de la fonction hépatique significative sur le plan clinique, le traitement par NOVO-OXCARBAZEPINE doit être interrompu sans délai.

Effets neurologiques

L'emploi de l'oxcarbazépine a été associé à des effets indésirables touchant le système nerveux central. Les effets les plus importants peuvent être classés en trois grandes catégories : 1) les symptômes cognitifs, dont le ralentissement psychomoteur et les troubles de la concentration, de la parole ou du langage, 2) la somnolence ou la fatigue et 3) les anomalies de la coordination, y compris l'ataxie et les troubles de la démarche.

Dans un essai d'envergure à doses fixes, l'oxcarbazépine a été ajoutée au traitement antiépileptique existant (comportant l'administration d'au plus trois antiépileptiques en concomitance). Conformément au protocole, la dose des antiépileptiques pris en concomitance ne pouvait être réduite pendant l'ajout de l'oxcarbazépine, la réduction de la dose d'oxcarbazépine n'était pas permise si une intolérance se manifestait, et les patients étaient retirés de l'essai s'ils ne pouvaient tolérer les doses d'entretien cibles les plus élevées. Au total, 65 % des patients ont été retirés de l'essai parce qu'ils ne pouvaient tolérer la dose de 2 400 mg/jour de l'oxcarbazépine ajoutée aux antiépileptiques qu'ils prenaient déjà. Les effets indésirables observés dans cet essai étaient principalement associés au SNC, et le risque d'abandon était proportionnel à la dose.

Toujours dans le cadre de cet essai, 7,1 % des patients traités par l'oxcarbazépine et 4 % des patients recevant un placebo ont présenté un effet indésirable d'ordre cognitif. Le risque d'abandon attribuable à ce type d'effet était environ 6,5 fois plus élevée dans le groupe traité par l'oxcarbazépine que dans le groupe sous placebo. En outre, 26 % des patients traités par l'oxcarbazépine et 12 % des patients recevant un placebo ont éprouvé de la somnolence. Le risque d'abandon imputable à cet effet était environ 10 fois plus élevé dans le groupe traité par l'oxcarbazépine que dans le groupe sous placebo. Finalement, 28,7 % des patients traités par

l'oxcarbazépine et 6,4 % des patients du groupe sous placebo ont présenté de l'ataxie ou des troubles de la démarche. Le risque d'abandon associé à ces effets était environ sept fois plus élevé dans le cas de l'oxcarbazépine que dans celui du placebo.

Dans un essai contrôlé par placebo portant sur l'administration en monothérapie de 2 400 mg/jour d'oxcarbazépine, aucun patient, quel que soit le groupe auquel il appartenait, n'a abandonné le traitement à double insu en raison d'effets indésirables d'ordre cognitif, de somnolence, d'ataxie ou de troubles de la démarche.

Dans les deux essais de substitution en monothérapie visant à comparer deux doses d'oxcarbazépine (2 400 et 300 mg/jour), 1,1 % des patients du premier groupe ont abandonné le traitement à double insu en raison de somnolence ou d'effets indésirables d'ordre cognitif comparativement à 0 % dans le groupe ayant reçu 300 mg/jour. Dans ces essais, on ne relève aucun abandon attribuable à l'ataxie ou à des troubles de la démarche.

Fonction rénale

En présence d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la demi-vie d'élimination du MHD est prolongée, et l'ASC double (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers). Chez ces patients, l'administration de NOVO-OXCARBAZEPINE doit donc être entreprise à la moitié de la dose initiale habituelle et, s'il faut augmenter la posologie, la hausse doit se faire plus lentement que d'habitude, jusqu'à obtention de la réponse clinique escomptée.

Populations particulières

Grossesse :

Des données issues d'un petit nombre de grossesses indiquent que l'oxcarbazépine peut entraîner de graves anomalies congénitales (fente palatine et autres malformations) lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. On a observé une élévation de la fréquence des anomalies structurales fœtales et d'autres manifestations toxiques sur le développement (effet embryocide, retard de croissance) chez les rejetons de femelles traitées pendant la gestation à des doses d'oxcarbazépine ou de son métabolite actif, la 10-hydroxy-oxcarbazépine (MHD), similaires à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Compte tenu de ces données :

- Si la patiente tombe enceinte, ou a l'intention de tomber enceinte, pendant qu'elle prend NOVO-OXCARBAZEPINE, ou s'il faut administrer NOVO-OXCARBAZEPINE pendant la grossesse, il faut soigneusement évaluer les bienfaits éventuels du médicament par rapport aux risques, surtout au cours des trois premiers mois de grossesse.
- L'usage veut que les femmes en âge de procréer soient traitées, dans la mesure du possible, au moyen d'un seul antiépileptique, car la fréquence d'anomalies congénitales est plus élevée

chez les bébés nés de femmes traitées par plusieurs antiépileptiques que chez celles qui reçoivent un antiépileptique en monothérapie.

- Chez ces patientes, il faut administrer la dose efficace la plus faible possible et surveiller les concentrations plasmatiques.
- Il est également important d'aviser les patientes de la possibilité d'un risque accru de malformations et de leur donner l'occasion de subir un test de dépistage prénatal.
- Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace ne devrait pas être interrompu, car l'une aggravation de la maladie a des effets nuisibles à la fois pour la mère et pour le fœtus.

Comme bon nombre d'antiépileptiques, l'oxcarbazépine peut contribuer à une carence en acide folique, laquelle peut augmenter le risque d'anomalie fœtale. La prise d'un supplément d'acide folique est donc recommandée avant et pendant la grossesse.

On a signalé des hémorragies chez certains nouveau-nés dont la mère avait fait l'objet d'un traitement antiépileptique. Par mesure de précaution, il convient de donner un supplément de vitamine K₁ à la mère au cours des dernières semaines de la grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Allaitement

L'oxcarbazépine et son métabolite actif (le MHD) passent tous deux dans le lait maternel humain. Il a été établi que le rapport entre la concentration dans le lait et la concentration plasmatique est de 0,5 dans les deux cas. Étant donné que l'on ne connaît pas les risques d'effets indésirables graves associés à l'oxcarbazépine chez les nourrissons nourris au sein, NOVO-OXCARBAZEPINE ne doit pas être administré durant l'allaitement.

Enfants (6 à 16 ans)

NOVO-OXCARBAZEPINE est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint des crises partielles chez les patients âgés de 6 à 16 ans. L'oxcarbazépine a été administrée à environ 623 patients âgés de 3 à 17 ans (dont 185 ont été traités en monothérapie) dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, et à environ 615 patients âgés de 3 à 17 ans dans d'autres essais (voir EFFETS INDÉSIRABLES pour obtenir une description des effets indésirables associés à l'emploi de l'oxcarbazépine dans ce groupe de patients).

Personnes âgées (> 65 ans)

Au total, 52 patients de plus de 65 ans ont participé aux essais cliniques contrôlés, et 565 patients de plus de 65 ans, aux autres essais. L'administration d'une dose unique (300 mg) ou de doses multiples (600 mg/jour) d'oxcarbazépine à des volontaires âgés (de 60 à 82 ans) a entraîné des concentrations plasmatiques maximales de MHD et une ASC de 30 % à 60 % supérieures à celles observées chez des volontaires plus jeunes (de 18 à 32 ans). Une comparaison entre la clairance de la créatinine des volontaires jeunes et celle des patients âgés révèle que la différence

était attribuable à la réduction de la clairance de la créatinine, qui survient avec le vieillissement (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On a observé des cas de natrémie inférieure à 125 mmol/L chez certains patients traités par l'oxcarbazépine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les résultats des essais cliniques montrent que la natrémie revient à la normale lorsque la dose d'oxcarbazépine est réduite ou que son administration est abandonnée, ou lorsque les patients sont traités de façon conservatrice (c.-à-d., réduction de la consommation de liquides).

Les résultats de laboratoire obtenus dans le cadre des essais cliniques laissent croire que l'emploi de l'oxcarbazépine est associé à une diminution de la concentration de thyroxine (T₄), mais qu'il n'entraîne aucune variation de la concentration de 3,5,3'-triiodothyronine T₃ et de thyrotropine (TSH).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Effets indésirables les plus courants dans l'ensemble des essais cliniques

Traitement d'appoint et monothérapie chez des adultes ayant déjà pris d'autres

antiépileptiques : Les effets indésirables le plus souvent observés ($\geq 5\%$) pendant le traitement par l'oxcarbazépine et dont la fréquence était nettement plus grande que chez les patients qui recevaient un placebo sont les suivants : étourdissements, somnolence, diplopie, fatigue, nausées, vomissements, ataxie, troubles de la vision, douleur abdominale, tremblements, dyspepsie et troubles de la démarche.

Environ 23 % des 1 537 patients adultes ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent invoqués étaient les suivants : étourdissements (6,4 %), diplopie (5,9 %), ataxie (5,2 %), vomissements (5,1 %), nausées (4,9 %), somnolence (3,8 %), céphalées (2,9 %), fatigue (2,1 %), troubles de la vision (2,1 %), tremblements (1,6 %), troubles de la démarche (1,7 %), éruption cutanée (1,4 %) et hyponatrémie (1,0 %).

Monothérapie chez des adultes n'ayant jamais pris d'antiépileptiques : Les effets indésirables le plus souvent observés ($\geq 5\%$) pendant le traitement par l'oxcarbazépine chez ces patients étaient similaires à ceux qui ont été enregistrés chez les patients qui avaient déjà reçu des antiépileptiques.

Environ 9 % des 295 patients adultes ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent invoqués étaient les suivants : étourdissements (1,7 %), nausées (1,7 %), éruption cutanée (1,7 %) et céphalées (1,4 %).

Traitement d'appoint chez des enfants ayant déjà pris des antiépileptiques : Les effets indésirables le plus souvent observés ($\geq 5\%$) pendant le traitement par l'oxcarbazépine chez ces patients étaient similaires aux effets enregistrés chez les adultes.

Environ 11 % des 456 enfants ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent invoqués étaient les suivants : somnolence (2,4 %), vomissements (2,0 %), ataxie (1,8 %), diplopie (1,3 %), étourdissements (1,3 %), fatigue (1,1 %) et nystagmus (1,1 %).

Monothérapie chez des enfants n'ayant jamais pris d'antiépileptiques : Les effets indésirables le plus souvent observés (≥ 5 %) pendant le traitement par l'oxcarbazépine chez ces patients étaient similaires aux effets enregistrés chez les adultes.

Environ 9,2 % des 152 enfants ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent invoqués (≥ 1 %) étaient les suivants : éruption cutanée (5,3 %) et éruption maculopapuleuse (1,3 %).

Fréquence des effets indésirables dans les essais cliniques contrôlés : Les prescripteurs doivent comprendre que les résultats présentés dans les tableaux 1 à 5 ne peuvent être utilisés pour prédire la fréquence des effets indésirables chez leurs propres patients, étant donné que les caractéristiques des patients et d'autres facteurs ne seront pas nécessairement les mêmes que dans les essais cliniques. De la même façon, ces données ne peuvent faire l'objet d'une comparaison directe avec les fréquences obtenues dans d'autres essais cliniques, puisque les traitements, leur emploi et les chercheurs diffèrent. Un examen de ces données peut toutefois donner au prescripteur un point de référence à partir duquel apprécier la contribution relative du médicament et de facteurs non pharmacologiques aux effets indésirables dans les études de cohorte.

Essais cliniques contrôlés sur le traitement d'appoint et la monothérapie chez des adultes ayant déjà pris des antiépileptiques : Le tableau 1 présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement chez au moins 2 % des patients adultes atteints d'épilepsie ayant reçu l'oxcarbazépine ou un placebo comme traitement d'appoint. Ces manifestations étaient plus nombreuses chez les patients traités par l'oxcarbazépine, quelle que fût la dose. Le tableau 2 dresse la liste des signes et symptômes apparus pendant le traitement chez des patients qui étaient passés d'un autre antiépileptique à l'oxcarbazépine à dose élevée ou faible (300 mg). Soulignons que les patients qui ont abandonné certains essais sur la monothérapie pendant la phase préliminaire d'évaluation de la tolérabilité ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans un essai clinique contrôlé sur l'administration de l'oxcarbazépine comme traitement d'appoint chez des adultes (effets observés chez au moins 2 % des patients traités à l'aide de 2 400 mg/jour de l'oxcarbazépine, avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo).

Appareil ou système/Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)			
	OXC600 N = 163 %	OXC1200 N = 171 %	OXC2400 N = 126 %	Placebo N = 166 %
Organisme entier				
Fatigue	15	12	15	7
Asthénie	6	3	6	5
Œdème des jambes	2	1	2	1
Gain pondéral	1	2	2	1
Sensation anormale	0	1	2	0

Appareil ou système/Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)			
	OXC600 N = 163 %	OXC1200 N = 171 %	OXC2400 N = 126 %	Placebo N = 166 %
Appareil cardiovasculaire				
Hypotension	0	1	2	0
Appareil digestif				
Nausées	15	25	29	10
Vomissements	13	25	36	5
Douleurs abdominales	10	13	11	5
Diarrhée	5	6	7	6
Dyspepsie	5	5	6	2
Constipation	2	2	6	4
Gastrite	2	1	2	1
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hyponatrémie	3	1	2	1
Appareil locomoteur				
Faiblesse musculaire	1	2	2	0
Entorses et foulures	0	2	2	1
Système nerveux				
Céphalées	32	28	26	23
Étourdissements	26	32	49	13
Somnolence	20	28	36	12
Ataxie	9	17	31	5
Nystagmus	7	20	26	5
Troubles de la démarche	5	10	17	1
Insomnie	4	2	3	1
Tremblements	3	8	16	5
Nervosité	2	4	2	1
Agitation	1	1	2	1
Troubles de la coordination	1	3	2	1
Anomalies de l'EEG	0	0	2	0
Troubles de la parole	1	1	3	0
Confusion	1	1	2	1
Traumatisme crânien	1	0	2	1
Dysmétrie	1	2	3	0
Troubles de la pensée	0	2	4	0
Appareil respiratoire				
Rhinite	2	4	5	4
Peau et annexes				
Acné	1	2	2	0
Organes des sens				
Diplopie	14	30	40	5
Vertige	6	12	15	2
Troubles de la vision	6	14	13	4
Troubles de l'accommodation	0	0	2	0

Tableau 2. Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans des essais cliniques contrôlés sur l'administration de l'oxcarbazépine en monothérapie chez des adultes ayant déjà pris d'autres antiépileptiques (effets observés chez au moins 2 % des patients traités à l'aide de 2 400 mg/jour de l'oxcarbazépine, avec une plus grande fréquence que dans le groupe témoin ayant reçu de faibles doses).

Appareil ou système/Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)
---------------------------------------	--------------------------------

	2 400 N = 286 %	300 N = 86 %
Organisme entier – Troubles généraux		
Fatigue	21	5
Fièvre	3	0
Allergie	2	0
Œdème généralisé	2	1
Douleur thoracique	2	0
Appareil digestif		
Nausées	22	7
Vomissements	15	5
Diarrhée	7	5
Dyspepsie	6	1
Anorexie	5	3
Douleurs abdominales	5	3
Sécheresse buccale	3	0
Rectorragie	2	0
Odontalgie	2	1
Sang et système lymphatique		
Lymphadénopathie	2	0
Infections et infestations		
Infection virale	7	5
Infection	2	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyponatrémie	5	0
Soif	2	0
Effets sur le système nerveux		
Céphalées	31	15
Étourdissements	28	8
Somnolence	19	5
Anxiété	7	5
Ataxie	7	1
Confusion	7	0
Nervosité	7	0
Insomnie	6	3
Tremblements	6	3
Amnésie	5	1
Exacerbation des convulsions	5	2
Labilité émotionnelle	3	2
Hypoesthésie	3	1
Troubles de la coordination	2	1
Nystagmus	2	0
Troubles de la parole	2	0
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	10	5
Toux	5	0
Bronchite	3	0
Pharyngite	3	0
Peau et annexes		
Bouffées vasomotrices	2	1
Purpura	2	0
Organes des sens		
Troubles de la vision	14	2

Appareil ou système/Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)	
	2 400 N = 286 %	300 N = 86 %
Diplopie	12	1
Dysgueusie	5	0
Vertige	3	0
Otalgie	2	1
Infection auriculaire	2	0
Appareils génito-urinaire et reproducteur		
Infection des voies urinaires	5	1
Pollakiurie	2	1
Vaginite	2	0

Essais cliniques contrôlés sur la monothérapie chez des adultes n'ayant jamais pris d'antiépileptiques

Le tableau 3 présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement dans un essai clinique contrôlé sur la monothérapie chez des adultes n'ayant jamais pris d'antiépileptiques auparavant. Ces manifestations ont été observées chez au moins 2 % des patients adultes atteints d'épilepsie ayant reçu l'oxcarbazépine ou un placebo, et étaient plus fréquentes dans le groupe traité par l'oxcarbazépine.

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans un essai clinique contrôlé sur l'administration en monothérapie de l'oxcarbazépine chez des adultes n'ayant jamais pris d'antiépileptiques (effets observés chez au moins 2 % des patients traités par l'oxcarbazépine, avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo).

Appareil ou système/Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 55 %	Placebo N = 49 %
Organisme entier		
Chutes	4	0
Appareil digestif		
Nausées	16	12
Diarrhée	7	2
Vomissements	7	6
Constipation	5	0
Dyspepsie	5	4
Appareil locomoteur		
Dorsalgie	4	2
Système nerveux		
Étourdissements	22	6
Céphalées	13	10
Ataxie	5	0
Nervosité	5	2
Amnésie	4	2
Troubles de la coordination	4	2
Tremblements	4	0
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires	7	0

Appareil ou système/Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 55 %	Placebo N = 49 %
supérieures		
Épistaxis	4	0
Infections pulmonaires	4	0
Sinusite	4	2
Peau et annexes		
Éruptions cutanées	4	2
Organes des sens		
Troubles de la vision	4	0

Essais cliniques contrôlés sur le traitement d'appoint ou la monothérapie chez des enfants ayant déjà pris des antiépileptiques : Le tableau 4 présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement chez au moins 2 % des enfants atteints d'épilepsie ayant reçu l'oxcarbazépine ou un placebo comme traitement d'appoint. Ces manifestations étaient plus nombreuses chez les patients traités par l'oxcarbazépine.

Tableau 4. Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans un essai clinique contrôlé sur le traitement d'appoint chez des enfants ayant déjà pris des antiépileptiques (effets observés chez au moins 2 % des patients traités par l'oxcarbazépine, avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo).

Appareil ou système/Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 171 %	Placebo N = 139 %
Organisme entier		
Fatigue	13	9
Allergie	2	0
Asthénie	2	1
Appareil digestif		
Vomissements	33	14
Nausées	19	5
Constipation	4	1
Dyspepsie	2	0
Système nerveux		
Céphalées	31	19
Somnolence	31	13
Étourdissements	28	8
Ataxie	13	4
Nystagmus	9	1
Labilité émotionnelle	8	4
Troubles de la démarche	8	3
Tremblements	6	4
Troubles de la parole	3	1
Troubles de la concentration	2	1
Convulsions	2	1
Contractions musculaires involontaires	2	1
Appareil respiratoire		
Rhinite	10	9
Pneumonie	2	1
Peau et annexes		
Ecchymoses	4	2
Hyperhidrose	3	0
Organes des sens		
Diplopie	17	1
Troubles de la vision	13	1
Vertige	2	0

Essais cliniques contrôlés sur la monothérapie chez des enfants n'ayant jamais pris d'antiépileptiques : Le tableau 5 présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement, sans égard à la relation avec le médicament étudié, lors des essais cliniques contrôlés sur la monothérapie chez des enfants n'ayant jamais pris d'antiépileptiques auparavant. Ces manifestations ont été observées chez au moins 2 % des enfants atteints d'épilepsie ayant reçu

l'oxcarbazépine ou un placebo, et étaient plus fréquentes dans le groupe traité par l'oxcarbazépine.

Tableau 5. Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement, sans égard à la relation avec le médicament étudié, lors des essais cliniques contrôlés sur l'administration de l'oxcarbazépine en monothérapie chez des enfants n'ayant jamais pris d'antiépileptiques (effets observés chez au moins 2 % des patients traités par l'oxcarbazépine, avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo).

Appareil ou système/Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 129 %	Placebo N = 17 %
Organisme entier		
Fièvre	14,7	5,9
Douleurs thoraciques	3,9	0
Appareil cardiovasculaire		
Syncope	3,9	0
Appareil digestif		
Douleurs abdominales	7,8	5,9
Vomissements	7,8	5,9
Anorexie	6,2	5,9
Diarrhée	4,7	0
Hyperplasie gingivale	2,3	0
Infections et infestations		
Infection virale	18,6	1,76
Infection parasitaire	6,2	0
Appareil locomoteur		
Arthralgie	3,1	0
Douleurs aux jambes	3,1	0
Système nerveux		
Céphalées	45,0	17,6
Somnolence	25,6	0
Étourdissements	15,5	0
Apathie	9,3	0
Troubles d'apprentissage non spécifiés	3,9	0
Réactions agressives	3,1	0
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	7,8	5,9
Épistaxis	3,9	0
Rhinite	2,3	0
Peau et annexes		
Acné	6,2	0
Prurit	4,7	0
Impétigo	2,3	0
Appareils génito-urinaire et reproducteur		
Dysménorrhée	2,3	0

Autres effets indésirables observés pendant l'administration de l'oxcarbazépine

Les paragraphes suivants présentent les effets indésirables — autres que ceux qui sont mentionnés dans les tableaux et le texte ci-dessus — survenus chez 565 enfants et 1 574 adultes

exposés à l'oxcarbazépine, et dont on peut raisonnablement penser qu'ils sont liés à l'emploi de ce médicament. On a omis les effets courants dans la population ainsi que les effets évocateurs d'une maladie chronique ou d'une maladie concomitante, en particulier lorsqu'ils étaient mineurs. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Étant donné qu'ils ont été observés dans le cadre d'essais ouverts et non contrôlés, il n'est pas possible de déterminer avec certitude l'existence d'une relation de cause à effet avec l'oxcarbazépine.

Organisme entier : fièvre, malaise, douleur thoracique précordiale, frissons, perte de poids.

Appareil cardiovasculaire : bradycardie, insuffisance cardiaque, hémorragie cérébrale, hypertension, hypotension orthostatique, palpitations, syncope, tachycardie.

Appareil digestif : augmentation de l'appétit, selles sanguinolentes, cholélithiase, colite, ulcère duodéal, dysphagie, entérite, éructation, œsophagite, flatulence, ulcère gastrique, saignements gingivaux, hyperplasie gingivale, hématémèse, rectorragie, hémorroïdes, hoquet, xérostomie, douleur biliaire, douleur dans l'hypocondre droit, haut-le-cœur, sialadénite, stomatite, stomatite ulcéreuse.

Sang et système lymphatique : leucopénie, thrombocytopénie.

Anomalies des épreuves de laboratoire : élévation de la concentration de gamma-GT, hyperglycémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, élévation de la concentration des enzymes hépatiques, élévation de la concentration sérique des transaminases.

Appareil locomoteur : hypertonie musculaire.

Système nerveux : réaction d'agressivité, amnésie, angoisse, anxiété, apathie, aphasie, aura, exacerbation des convulsions, délire, idées délirantes, réduction du niveau de conscience, dysphonie, dystonie, labilité émotionnelle, euphorie, troubles extrapyramidaux, sensation ébrieuse, hémiplégie, hyperkinésie, hyperréflexivité, hypoesthésie, hypokinésie, hyporéflexie, hypotonie, hystérie, baisse de la libido, augmentation de la libido, réactions maniaques, migraine, contractions musculaires involontaires, nervosité, névralgie, crise oculogyre, trouble panique, paralysie, rêves morbides, trouble de la personnalité, psychose, ptosis, stupeur, tétanos.

Appareil respiratoire : asthme, dyspnée, épistaxis, laryngisme, pleurésie.

Peau et annexes cutanées : acné, alopecie, œdème de Quincke, ecchymoses, dermatite de contact, eczéma, éruptions faciales, bouffées vasomotrices, folliculite, miliaire, bouffées de chaleur, réaction de photosensibilité, prurit génital, psoriasis, purpura, éruptions érythémateuses, éruptions maculopapuleuses, vitiligo.

Organes sensoriels : troubles de l'accommodation, cataracte, hémorragie conjonctivale, œdème oculaire, hémianopsie, mydriase, otite externe, photophobie, scotome, perturbations gustatives, acouphène, xérophtalmie.

Interventions chirurgicales et médicales : intervention dentaire, intervention sur l'appareil reproducteur féminin, intervention orthopédique, intervention cutanée.

Appareils génito-urinaire et reproducteur : dysurie, hématurie, saignements intermenstruels, leucorrhée, ménorragie, pollakiurie, douleur rénale, douleur des voies urinaires, polyurie, priapisme, calculs rénaux.

Autre : lupus érythémateux aigu disséminé.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables qui suivent n'ont pas été observés lors des essais cliniques contrôlés, mais plutôt dans le cadre de programmes où les patients étaient identifiés, ou lors de l'emploi du produit après sa commercialisation.

Organisme entier : troubles d'hypersensibilité multi-organique caractérisés par des symptômes tels que : éruptions cutanées, fièvre, lymphadénopathie, éosinophilie et arthralgie, de même que par des anomalies des épreuves de la fonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité multi-organique), réactions anaphylactiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité).

Appareil digestif : pancréatite et/ou augmentation du taux de lipase et/ou d'amylase.

Sang et système lymphatique : aplasie médullaire, agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, neutropénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

Troubles métaboliques et nutritionnels : carence en acide folique.

Peau et annexes cutanées : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions dermatologiques graves).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Inhibition enzymatique

On a étudié le comportement de l'oxcarbazépine dans les microsomes hépatiques humains, afin de déterminer sa capacité à inhiber les principales enzymes du cytochrome P450, responsables du métabolisme d'autres médicaments. Les résultats montrent que l'oxcarbazépine et son métabolite monohydroxylé actif sur le plan pharmacologique (MHD) inhibent le CYP2C19. On pourrait donc observer des interactions lors de l'administration concomitante de fortes doses (p.

ex., 2 400 mg/kg/jour) de l'oxcarbazépine et de médicaments métabolisés par cette isoenzyme (p. ex., le phénobarbital et la phénytoïne; voir ci-dessous). Chez certains patients, il peut être nécessaire de réduire la dose des médicaments administrés en concomitance avec l'oxcarbazépine, si ces derniers sont métabolisés par la CYP2C19. Dans les microsomes hépatiques humains, l'oxcarbazépine et le MHD ont une capacité limitée, voire nulle, d'inhiber les isoenzymes suivantes: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 et CYP4A11.

Induction enzymatique

Tant *in vitro* qu'*in vivo*, l'oxcarbazépine et le MHD sont des inducteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5, lesquelles sont responsables du métabolisme des inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines, des contraceptifs oraux et des antiépileptiques (p. ex., la carbamazépine); ils entraînent donc une réduction de la concentration plasmatique de ces médicaments (voir ci-dessous). Un tel niveau de diminution des concentrations plasmatiques peut également être observé pour d'autres médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 et le CYP3A5, comme par exemple les immunosuppresseurs (p. ex., la cyclosporine).

In vitro, l'oxcarbazépine et le MHD ne sont que de faibles inducteurs de l'UDP-glucuronyl transférase; il est donc improbable que, *in vivo* ils aient un effet sur les médicaments qui sont principalement éliminés par conjugaison sous l'action de cette enzyme (p. ex., l'acide valproïque et la lamotrigine). Malgré le faible pouvoir inducteur de l'oxcarbazépine et du MHD, il peut être nécessaire d'augmenter la dose des médicaments administrés en concomitance avec l'oxcarbazépine si ces derniers sont métabolisés par le CYP3A4 ou par conjugaison (sous l'action de l'UDPGT). L'interruption définitive du traitement par l'oxcarbazépine peut nécessiter une diminution de la dose des médicaments concomitants. Des études menées avec des hépatocytes humains ont confirmé que l'oxcarbazépine et le MHD sont de faibles inducteurs des isoenzymes des sous-familles des CYP 2B et 3A4. On ignore le pouvoir inducteur de l'oxcarbazépine et du MHD sur les autres isoenzymes du cytochrome P450.

Interactions médicament-médicament

Antiépileptiques

On a étudié les interactions éventuelles entre l'oxcarbazépine et d'autres antiépileptiques dans le cadre d'essais cliniques. Les effets de ces interactions sur l'ASC et la C_{\min} moyennes sont résumés au tableau 6.

Tableau 6. Résumé des interactions entre l'oxcarbazépine et d'autres antiépileptiques.

Antiépileptique administré en concomitance	Dose de l'antiépileptique (mg/jour)	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)	Influence de l'oxcarbazépine sur la concentration de l'antiépileptique (variation moyenne, IC ₉₀ %)	Influence de l'antiépileptique sur la concentration de MHD (variation moyenne, IC ₉₀ %)
Carbamazépine	400-1 200	900	inchangée ¹	diminution de 40 %

Antiépileptique administré en concomitance	Dose de l'antiépileptique (mg/jour)	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)	Influence de l'oxcarbazépine sur la concentration de l'antiépileptique (variation moyenne, IC ₉₀ %)	Influence de l'antiépileptique sur la concentration de MHD (variation moyenne, IC ₉₀ %)
				[IC : diminution de 17 %, diminution de 57 %]
Phénobarbital	100-150	600-1 800	élévation de 14 % [IC : élévation de 2 %, élévation de 24 %]	diminution de 25 % [IC : diminution de 12 %, diminution de 51 %]
Phénytoïne	250-500	600-1 800 > 1 200-2 400	inchangée ^{1,2} élévation d'au plus 40 % ³ [IC : élévation de 12 %, élévation de 60 %]	diminution de 30 % [IC : diminution de 3 %, diminution de 48 %]
Acide valproïque	400-2 800	600-1 800	inchangée ¹	diminution de 18 % [IC : diminution de 13 %, diminution de 40 %]

¹ Inchangée : variation moyenne de moins de 10 %

² Enfants

³ Élévation moyenne chez l'adulte recevant une dose élevée d'oxcarbazépine

In vivo, les concentrations plasmatiques de phénytoïne ont augmenté dans une proportion pouvant atteindre 40 % lorsque l'oxcarbazépine était administré à des doses supérieures à 1 200 mg/jour. En conséquence, lorsque des doses d'oxcarbazépine supérieures à 1 200 mg/jour sont administrées en association avec de la phénytoïne, il peut être nécessaire de réduire la dose de cette dernière (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Précisons cependant que l'augmentation de la concentration de phénobarbital est plutôt faible (15 %) lorsque ce dernier est administré en concomitance avec l'oxcarbazépine.

On a démontré que les inducteurs puissants des enzymes du cytochrome P450 (p. ex., la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital) diminuent les concentrations plasmatiques de MHD (de 29 % à 40 %).

Aucune auto-induction n'a été observée avec l'oxcarbazépine.

Contraceptifs hormonaux

L'administration concomitante d'oxcarbazépine et d'un contraceptif oral a eu des répercussions sur les concentrations plasmatiques des deux hormones que contient ce dernier, soit l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel. L'ASC moyenne de l'éthinylestradiol a diminué de 48 % (IC₉₀ % : 22 à 65) dans une étude et de 52 % (IC₉₀ % : 38 à 52) dans une autre. L'ASC moyenne du lévonorgestrel a diminué de 32 % (IC₉₀ % : 20 à 45) dans une étude et de 52 % (IC₉₀ % : 42 à 52) dans une autre. En conséquence, l'emploi concomitant d'oxcarbazépine et de contraceptifs

hormonaux peut rendre ces derniers inefficaces. Aucun essai n'a été mené sur l'emploi concomitant d'autres contraceptifs oraux ou d'implants.

Inhibiteurs calciques

Après administration concomitante répétée d'oxcarbazépine, l'ASC de la félodipine a diminué de 28 % (IC₉₀ % : 20-33). Le vérapamil, pour sa part, a provoqué une chute de 20 % (IC₉₀ % : 18 à 27) des concentrations plasmatiques de MHD.

Autres interactions médicamenteuses

La cimétidine, l'érythromycine et le dextropropoxyphène n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du MHD. Les résultats obtenus avec la warfarine ne montrent aucun signe d'interaction avec l'oxcarbazépine administrée en doses unique ou multiples.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Selon les connaissances actuelles, l'oxcarbazépine n'a aucun effet sur les résultats des épreuves de laboratoire courantes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Patients atteints d'insuffisance hépatique : Règle générale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers).
- Patients atteints d'insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), l'administration de NOVO-OXCARBAZEPINE doit être entreprise à la moitié de la dose initiale habituelle (300 mg/jour). La dose peut ensuite être augmentée lentement jusqu'à obtention de la réponse clinique souhaitée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers).
- Personnes âgées : Au total, 52 patients de plus de 65 ans ont participé aux essais cliniques contrôlés, et 565 patients de plus de 65 ans, aux autres essais. L'administration d'une dose unique (300 mg) ou de doses multiples (600 mg/jour) d'oxcarbazépine a produit des concentrations plasmatiques maximales de MHD et une ASC de 30 % à 60 % plus élevées chez des volontaires âgés (de 60 à 82 ans) que chez de jeunes volontaires (de 18 à 32 ans). Une comparaison entre la clairance de la créatinine des volontaires jeunes et celle des patients âgés révèle que la différence était attribuable à la réduction de la clairance de la créatinine, qui survient avec le vieillissement. Il convient d'ajuster soigneusement la dose chez les personnes âgées.

Dose recommandée et ajustement posologique

NOVO-OXCARBAZEPINE (oxcarbazépine) est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint des crises partielles chez les adultes, ainsi que chez les enfants de 6 à 16 ans. Toutes les doses doivent être fractionnées en deux prises par jour.

Adultes

Traitement d'appoint

Le traitement par NOVO-OXCARBAZEPINE doit être amorcé à la dose de 600 mg/jour, fractionnée en deux prises. Si l'état clinique du patient le justifie, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour à intervalles d'environ une semaine. La dose quotidienne recommandée est de 1 200 mg/jour. Les doses supérieures à 1 200 mg/jour se sont révélées légèrement plus efficaces dans les essais contrôlés, mais la plupart des patients ont été incapables de tolérer la dose de 2 400 mg/jour, principalement en raison des effets sur le SNC. On recommande d'exercer une étroite surveillance des patients et de faire un suivi des concentrations plasmatiques des antiépileptiques pris en concomitance pendant la période d'ajustement posologique de NOVO-OXCARBAZEPINE, car la concentration plasmatique des autres antiépileptiques pourrait subir des variations, en particulier lorsque la dose de NOVO-OXCARBAZEPINE dépasse 1 200 mg/jour (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Passage à la monothérapie

Les patients qui prennent d'autres antiépileptiques en concomitance peuvent passer à NOVO-OXCARBAZEPINE en monothérapie en entreprenant le traitement à raison de 600 mg/jour (fractionnés en deux prises) tout en réduisant la dose des autres antiépileptiques. L'administration de ces derniers devrait cesser en trois à six semaines, alors que la dose maximale de NOVO-OXCARBAZEPINE devrait être atteinte en deux à quatre semaines. , Lorsque l'état clinique du patient le justifie, la dose de NOVO-OXCARBAZEPINE peut être augmentée par paliers de 600 mg/jour au plus, à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à ce que la posologie quotidienne atteigne 2 400 mg/jour. Les résultats d'une étude ont montré qu'une dose quotidienne de 1 200 mg/jour était efficace chez des patients chez qui NOVO-OXCARBAZEPINE avait été utilisé comme traitement monothérapeutique. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant cette phase de transition.

Amorce de la monothérapie

Les patients qui n'ont jamais pris d'antiépileptiques peuvent commencer d'emblée à prendre NOVO-OXCARBAZEPINE en monothérapie. La dose initiale recommandée de NOVO-OXCARBAZEPINE chez ces patients devrait être de 600 mg/jour (fractionnés en deux prises); elle doit ensuite être graduellement portée à 1 200 mg/jour, par paliers de 300 mg/jour tous les trois jours. Des essais cliniques menés chez ces patients ont permis d'évaluer l'efficacité d'une dose de 1 200 mg/jour. La dose de 2 400 mg/jour s'est avérée efficace chez des patients qui avaient abandonné la prise concomitante de plusieurs antiépileptiques pour passer à l'oxcarbazépine en monothérapie (voir ci-dessus).

Enfants de six à seize ans

Traitement d'appoint

Le traitement doit être entrepris à une dose quotidienne allant de 8 à 10 mg/kg, sans généralement dépasser 600 mg/jour, fractionnée en deux prises. La dose d'entretien cible de NOVO-OXCARBAZEPINE devrait être atteinte au bout de deux semaines. Elle est déterminée en fonction du poids du patient, selon le tableau suivant :

20-29 kg :	900 mg/jour
29,1-39 kg :	1200 mg/jour
> 39 kg :	1 800 mg/jour

Au cours d'un essai clinique visant à atteindre ces doses cibles, la dose quotidienne médiane était de 31 mg/kg, l'éventail posologique allant de 6 à 51 mg/kg.

La pharmacocinétique de l'oxcarbazépine est similaire chez les enfants de 8 ans ou plus et les adultes. Toutefois, chez les plus jeunes (< 8 ans), la clairance est plus élevée (d'environ 30 % à 40 %) que chez les enfants plus vieux et les adultes. Dans l'essai contrôlé, les enfants de 8 ans ou moins ont reçu la dose d'entretien maximale.

Passage à la monothérapie

Les patients qui prennent d'autres antiépileptiques en concomitance peuvent passer à NOVO-OXCARBAZEPINE en monothérapie en entreprenant le traitement à raison de 8 à 10 mg/kg/jour (fractionnés en deux prises) tout en réduisant la dose des autres antiépileptiques. L'administration de ces derniers devrait cesser en trois à six semaines, tandis que la dose de NOVO-OXCARBAZEPINE peut être augmentée, lorsque l'état clinique du patient le justifie, par paliers de 10 mg/kg/jour au plus, à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à atteindre la dose quotidienne recommandée. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant cette phase de transition.

Le tableau ci-dessous présente les doses quotidiennes totales recommandées de NOVO-OXCARBAZEPINE

Amorce de la monothérapie

Les patients qui ne prennent pas d'antiépileptiques peuvent commencer d'emblée à prendre NOVO-OXCARBAZEPINE en monothérapie. La dose initiale recommandée de NOVO-OXCARBAZEPINE est alors de 8 à 10 mg/kg/jour (fractionnés en deux prises); elle doit ensuite être graduellement portée aux doses quotidiennes recommandées décrites dans le tableau ci-dessous, par paliers de 5 mg/kg/jour tous les trois jours.

Tableau 7. Étendue des doses de NOVO-OXCARBAZEPINE en monothérapie calculées selon le poids de l'enfant.

Poids en kg	Limite inférieure Dose (mg/jour)	Limite supérieure Dose (mg/jour)
20	600	900
25	900	1 200
30	900	1 200
35	900	1 500
40	900	1 500
45	1 200	1 500
50	1 200	1 800
55	1 200	1 800
60	1 200	2 100
65	1 200	2 100
70	1 500	2 100

Aucun essai clinique contrôlé n'a été mené chez les enfants de moins de deux ans.

Administration

NOVO-OXCARBAZEPINE peut être pris avec ou sans nourriture.

SURDOSAGE

Surdosage chez l'humain

Des cas isolés de surdosage par l'oxcarbazépine ont été signalés. La dose maximale enregistrée était d'environ 24 000 mg. Tous les patients se sont rétablis après un traitement symptomatique.

Traitement et prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'oxcarbazépine. Il convient donc d'administrer un traitement symptomatique et des mesures de soutien, au besoin. On peut également envisager l'élimination du médicament par lavage gastrique ou son inactivation par l'administration de charbon activé.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'oxcarbazépine exerce son action pharmacologique principalement par l'intermédiaire de la 10-hydroxy-oxcarbazépine, son métabolite monohydroxylé (MHD) (voir les sous-sections Métabolisme et Excrétion). On ne connaît pas le mécanisme précis par lequel l'oxcarbazépine et le MHD exercent leur action anticonvulsivante. Toutefois, les résultats d'études électrophysiologiques *in vitro* indiquent que ces agents provoquent le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui stabilise la membrane des neurones hyperexcités, inhibe les décharges neuronales répétées et diminue la propagation de l'influx synaptique. On croit que ce phénomène contribue de façon importante à empêcher que la crise épileptique ne gagne les régions intactes du cerveau. De plus, l'augmentation de la conductance envers les ions de potassium et la modulation des canaux calciques activés par un potentiel d'action élevé pourraient contribuer aux effets anticonvulsivants du médicament. On n'a observé aucune interaction significative entre, d'une part, l'oxcarbazépine ou le MHD, et d'autre part, les récepteurs des neurotransmetteurs/neuromodulateurs du cerveau.

Pharmacodynamie

Les propriétés anticonvulsivantes de l'oxcarbazépine et de son métabolite actif, le MHD, ont été démontrées dans des modèles animaux d'épilepsie. Ces deux composés ont permis de protéger des rongeurs contre les crises toniques généralisées (contraction en extension) provoquées par une décharge électrique, et, dans une moindre mesure, les crises cloniques déclenchées par voie chimique. En outre, ils ont mis un terme aux crises partielles récurrentes chroniques ou en ont réduit la fréquence chez les singes rhésus portant un implant d'aluminium. Par ailleurs, on n'a observé aucune tolérance (c.-à-d., atténuation de l'effet anticonvulsivant) lors du test d'électrochoc maximal chez des souris et des rats traités pendant cinq jours et quatre semaines, respectivement, par l'oxcarbazépine ou le MHD.

Pharmacocinétique

Absorption : Par suite de son administration par voie orale, l'oxcarbazépine est complètement absorbée et subit un métabolisme important qui le transforme en un métabolite pharmacologiquement actif, la 10-hydroxy-oxcarbazépine (MHD). La demi-vie de la molécule mère est d'environ deux heures, alors que la demi-vie du MHD est d'environ neuf heures; le MHD est donc principalement responsable de l'effet antiépileptique du médicament.

Après l'administration d'une dose unique de l'oxcarbazépine en comprimé à des volontaires sains à jeun de sexe masculin, le t_{max} médian était de 4,5 heures (intervalle de 3 à 13 heures).

Dans le cadre d'une étude sur le bilan massique menée chez l'être humain, seulement 2 % de la radioactivité plasmatique totale était attribuable à l'oxcarbazépine inchangée ; 70 % provenait du MHD, le reste étant imputable à des métabolites mineurs. La consommation d'aliments n'a aucun effet sur la vitesse ni sur l'étendue de l'absorption de l'oxcarbazépine.

Les concentrations plasmatiques de MHD à l'état d'équilibre sont atteintes en deux à trois jours lorsque l'oxcarbazépine est administrée deux fois par jour. À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique du MHD est linéaire et proportionnelle à la dose administrée pour l'éventail posologique allant de 300 à 2 400 mg/jour.

Distribution : Le volume apparent de distribution du MHD est de 49 L.

Le MHD se fixe aux protéines sériques, en particulier à l'albumine, dans une proportion d'environ 40 %. La fixation aux protéines est indépendante de la concentration sérique à l'intérieur de la plage thérapeutique pertinente. L'oxcarbazépine et le MHD ne se fixent pas à la glycoprotéine alpha₁ acide.

Métabolisme : L'oxcarbazépine est rapidement réduite sous l'action des enzymes cytosoliques du foie en son métabolite, la 10-hydroxy-oxcarbazépine (ou MHD), principalement responsable de l'effet pharmacologique de l'oxcarbazépine. Le MHD fait aussi l'objet d'un métabolisme par glucuroconjugaison. De petites quantités (4 % de la dose) de MHD sont oxydées et transformées en un métabolite inactif sur le plan pharmacologique, la 10,11-dihydroxy-oxcarbazépine (DHD).

Excrétion : L'élimination de l'oxcarbazépine se fait principalement sous forme de métabolites dont l'excrétion est assurée surtout par les reins. Plus de 95 % de la dose administrée est récupérée dans les urines, dont moins de 1 % sous forme d'oxcarbazépine inchangée. L'excrétion fécale compte pour moins de 4 % de la dose administrée. Environ 80 % de la dose se retrouve dans les urines, soit sous forme de MHD glucuroconjugué (49 %), soit sous forme de MHD inchangé (27 %). Le DHD, un métabolite inactif, équivaut à environ 3 %, et les conjugués du MHD et de l'oxcarbazépine, à 13 % de la dose.

Populations et cas particuliers

Enfants : Après l'administration d'une dose unique de 5 ou de 15 mg/kg d'oxcarbazépine chez des enfants de moins de 8 ans, l'ASC du MHD, ajustée en fonction de la dose, était de 30 % à 40 % inférieure aux résultats obtenus chez des enfants de plus de 8 ans. Chez ces derniers, la clairance est presque équivalente à celle des adultes.

Personnes âgées : L'administration d'une dose unique (300 mg) ou de doses multiples (600 mg/jour) d'oxcarbazépine à des volontaires âgés (de 60 à 82 ans) s'est traduite par des concentrations plasmatiques maximales et une ASC de MHD de 30 % à 60 % supérieures par rapport aux résultats obtenus chez des volontaires plus jeunes (de 18 à 32 ans). Une comparaison entre les volontaires jeunes et âgés révèle que la différence était attribuable à la réduction de la clairance de la créatinine associée à l'âge.

Sexe : Aucune différence sur le plan pharmacocinétique entre les deux sexes n'a été observée chez les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Race : Aucune étude n'a été réalisée dans le but précis de déterminer l'effet éventuel de la race sur le devenir de l'oxcarbazépine dans l'organisme.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique et le métabolisme de l'oxcarbazépine et du MHD ont été évalués chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance hépatique, après administration d'une dose unique de 900 mg par voie orale. La présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'oxcarbazépine ni celle du MHD. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose d'oxcarbazépine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique de l'oxcarbazépine et du MHD n'a pas été évaluée en présence d'une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : Il existe une corrélation linéaire entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale du MHD. Lorsqu'une dose unique de 300 mg de l'oxcarbazépine est administrée à des insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la demi-vie d'élimination du MHD est prolongée à 19 heures, et l'ASC double. On recommande donc d'ajuster la dose d'oxcarbazépine chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés pelliculés NOVO-OXCARBAZEPINE à 150 mg sont de couleur jaune à jaune foncé, en forme de capsule. Une face du comprimé, qui est sécable, porte la mention « 9 » d'un côté et « 3 » de l'autre. L'autre face du comprimé, qui est sécable, porte la mention « 72 » d'un côté et « 81 » de l'autre. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 50 comprimés.

Les comprimés pelliculés NOVO-OXCARBAZEPINE à 300 mg sont de couleur jaune à jaune foncé, en forme de capsule. Une face du comprimé, qui est sécable, porte la mention « 9 » d'un côté et « 3 » de l'autre. L'autre face du comprimé, qui est sécable, porte la mention « 72 » d'un côté et « 82 » de l'autre. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 50 comprimés.

Les comprimés pelliculés NOVO-OXCARBAZEPINE à 600 mg sont de couleur jaune à jaune foncé, en forme de capsule. Une face du comprimé, qui est sécable, porte la mention « 9 » d'un côté et « 3 » de l'autre. L'autre face du comprimé, qui est sécable, porte la mention « 72 » d'un côté et « 83 » de l'autre. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 50 comprimés.

Composition

Les comprimés pelliculés NOVO-OXCARBAZEPINE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C jaune n° 6, amidon, cellulose microcristalline, crospovidone, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylmethylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

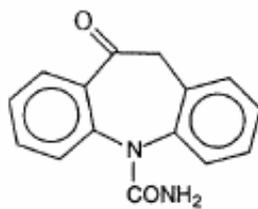
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Oxcarbazépine

Nom chimique : 10,11-dihydro-10-oxo-5*H*-dibenz[*b,f*]azépine-5-carboxamide

Formule développée :



Masse moléculaire : 252,28

Formule moléculaire : C₁₅H₁₂N₂O₂

Forme physique : Poudre cristalline jaunâtre à légèrement orange

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et dans le chloroforme.

Point de fusion : 222 °C - 226 °C

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité croisée, avec permutation, a été réalisée pour comparer les comprimés NOVO-OXCARBAZEPINE (oxcarbazépine) à 600 mg avec les comprimés Trileptal (Novartis Pharma Canada Inc.) à 600 mg auprès de 29 sujets en bonne santé, à jeun. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés NOVO-OXCARBAZEPINE (oxcarbazépine) et Trileptal, auprès de sujets à jeun, sont résumées ci-dessous.

RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Oxcarbazépine (1 × 600 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	5 308,9 5 624,5 (36)	5 591,7 5 952,5 (38)	94,94	90,16 – 99,98
ASC _I (ng•h/mL)	5 804,4 6 083,6 (33)	5 941,0 6 288,9 (37)	97,70	92,89 – 102,76
C _{max} (ng/mL)	1 374,7 1 606,2 (49)	1 648,2 1 805,8 (45)	83,40	67,85 – 102,53
t _{max} [§] (h)	2,07 (110)	1,76 (70)		
t _{1/2} [§] (h)	9,62 (34)	8,18 (27)		

* Comprimés NOVO-OXCARBAZEPINE à 600 mg (Novopharm Limitée, Canada).

† Comprimés Trileptal® à 600 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

L'efficacité de l'oxcarbazépine comme traitement d'appoint et en monothérapie dans la prise en charge des crises partielles chez l'adulte, de même que comme traitement d'appoint chez les enfants de 6 à 16 ans, a été établie dans le cadre de six essais multicentriques contrôlés à double insu, avec répartition aléatoire.

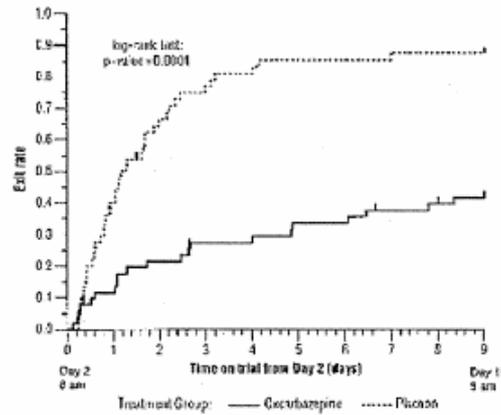
L'efficacité de l'oxcarbazépine en monothérapie dans la prise en charge des crises partielles chez les enfants de 6 à 16 ans a été établie à partir des données provenant des essais susmentionnés; elle est de plus appuyée par des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Essais sur l'emploi de l'oxcarbazépine en monothérapie

Les résultats de quatre essais multicentriques à double insu et avec répartition aléatoire ont démontré l'efficacité de l'oxcarbazépine en monothérapie. Dans deux essais, l'oxcarbazépine a été comparée avec un placebo. Les deux autres essais comportaient une répartition aléatoire précédée d'un sevrage thérapeutique visant à comparer une dose élevée (2 400 mg) avec une faible dose (300 mg) d'oxcarbazépine, une fois l'oxcarbazépine à raison de 2 400 mg/jour substituée à un traitement par un ou plusieurs antiépileptiques. Toutes les doses étaient fractionnées en deux prises par jour.

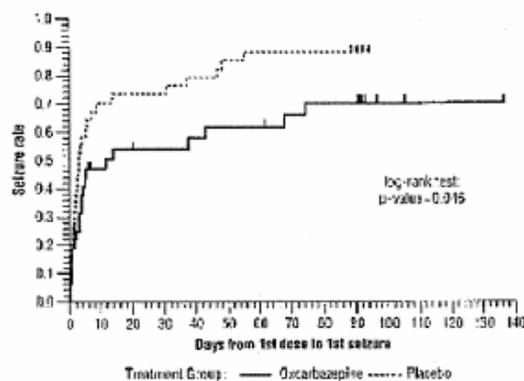
Un essai contrôlé par placebo a été mené chez 102 patients (âgés de 11 à 62 ans) atteints d'épilepsie partielle réfractaire, qui venaient d'être hospitalisés pour une évaluation en vue d'une intervention chirurgicale visant à remédier à l'épilepsie. Les patients, qui avaient cessé de prendre tout antiépileptique, devaient avoir présenté de 2 à 10 crises partielles dans les 48 heures précédant la répartition aléatoire. Ces patients ont reçu au hasard soit un placebo, soit l'oxcarbazépine à raison de 1 500 mg/jour le 1^{er} jour, puis de 2 400 mg/jour pendant 9 jours, ou jusqu'à ce que l'un des événements suivants se produise : 1) survenue d'une quatrième crise partielle, hormis celles du 1^{er} jour, 2) deux nouvelles crises secondairement généralisées chez un patient n'ayant pas vécu ce type de crise dans les 12 mois ayant précédé la répartition aléatoire ou 3) survenue de crises en série ou état de mal épileptique. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'intervalle précédant la survenue d'un des événements commandant l'interruption du traitement dans l'un et l'autre des groupes. Les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur de l'oxcarbazépine (voir Figure 1), $p = 0,0001$.

Figure 1. Estimations par la méthode de Kaplan-Meier du taux d'abandon par groupe de traitement.



Dans le cadre du deuxième essai contrôlé par placebo, on comptait 67 patients (âgés de 8 à 69 ans) n'ayant jamais pris d'antiépileptiques et pour lesquels on venait de poser un diagnostic à la suite de crises partielles. Les patients ont reçu au hasard un placebo ou l'oxcarbazépine à raison de 300 mg deux fois par jour au début puis, après un ajustement posologique, de 1 200 mg/jour (fractionnés en deux prises de 600 mg), pendant six jours, période suivie d'un traitement d'entretien de 84 jours. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'intervalle précédant l'apparition de la première crise dans l'un et l'autre des groupes. Les résultats ont révélé une différence statistiquement significative en faveur de l'oxcarbazépine (voir Figure 2), $p = 0,046$.

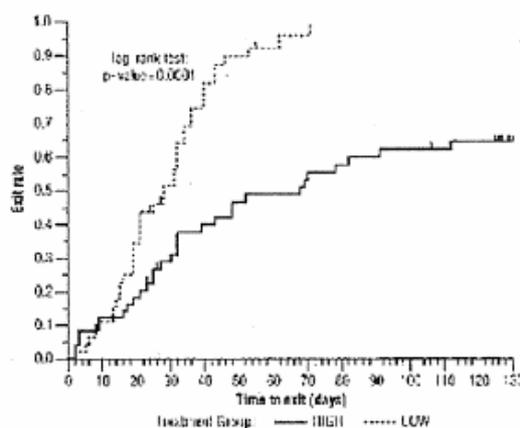
Figure 2. Estimations par la méthode de Kaplan-Meier du taux de première crise par groupe de traitement.



Dans un troisième essai, l'oxcarbazépine administrée en monothérapie à raison de 2 400 mg/jour a remplacé la carbamazépine chez 143 patients (âgés de 12 à 65 ans) dont les crises partielles étaient mal stabilisées par ce médicament administré seul à des doses fixes de 800 à 1 600 mg/jour. L'administration de l'oxcarbazépine s'est poursuivie pendant 56 jours (phase

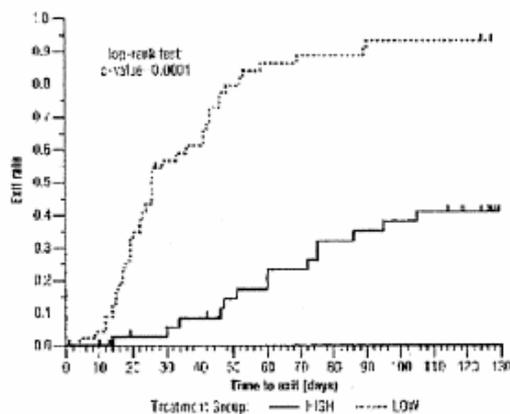
préliminaire). Les patients qui étaient en mesure de tolérer une augmentation de la dose d'oxcarbazépine jusqu'à concurrence de 2 400 mg/jour pendant le retrait simultané de la carbamazépine ont ensuite reçu au hasard 300 mg/jour ou 2 400 mg/jour d'oxcarbazépine. Ils ont fait l'objet d'un suivi pendant 126 jours ou jusqu'à ce que l'un des événements suivants se produise : 1) la multiplication par deux de la fréquence des crises mesurée au départ sur une période de 28 jours, 2) la multiplication par deux de la fréquence la plus élevée de crises consécutives mesurée au départ sur une période de deux jours, 3) la survenue d'une crise généralisée si aucune crise de ce genre ne s'était produite pendant la phase préliminaire ou 4) la survenue d'une crise généralisée prolongée. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'intervalle précédant la survenue d'un des événements commandant l'interruption du traitement dans l'un et l'autre des groupes. Les résultats révèlent que la différence entre les courbes des deux produits était statistiquement significative et en faveur de l'oxcarbazépine à la dose de 2 400 mg/jour (voir Figure 3), $p = 0,0001$.

Figure 3. Estimations par la méthode de Kaplan-Meier du taux d'abandon par groupe de traitement.



Un autre essai visant à étudier la substitution de l'oxcarbazépine en monothérapie à un autre traitement portait sur 87 patients (âgés de 11 à 66 ans) chez qui l'administration de un ou de deux antiépileptiques ne parvenait pas à stabiliser l'épilepsie. Après répartition aléatoire, les patients ont reçu l'oxcarbazépine à raison de 2 400 mg/jour ou de 300 mg/jour, et ont graduellement abandonné leur traitement antiépileptique antérieur dans les six premières semaines du traitement à double insu. Cette phase s'est poursuivie pendant 84 jours (durée totale du traitement à double insu : 126 jours) ou jusqu'à ce que l'un des quatre événements décrits dans l'essai précédent justifie l'arrêt du traitement. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients victimes d'un de ces événements dans l'un et l'autre des groupes. Les résultats étaient statistiquement significatifs et en faveur du groupe recevant l'oxcarbazépine à raison de 2 400 mg/jour (14/34 ou 41,2 %), par rapport au groupe ayant reçu 300 mg/jour (42/45 ou 93,3 %) ($p < 0,0001$). La variation du délai précédant l'arrêt du traitement était également statistiquement significative et en faveur de l'oxcarbazépine à 2 400 mg/jour (voir Figure 4), $p = 0,0001$.

Figure 4. Estimations par la méthode de Kaplan-Meier du taux d'abandon par groupe de traitement.



Essais sur l'emploi de l'oxcarbazépine comme traitement d'appoint

L'efficacité de l'oxcarbazépine comme traitement d'appoint dans les crises partielles a été établie lors de deux essais multicentriques, à double insu, contrôlés par placebo, avec répartition aléatoire; le premier regroupait 692 patients (âgés de 15 à 66 ans) et le second, 264 enfants (âgés de 3 à 17 ans). Les patients ayant participé à ces essais prenaient déjà de un à trois antiépileptiques en concomitance. Dans les deux cas, l'état des patients a d'abord été stabilisé par l'administration de la dose optimale de leur traitement d'association antiépileptique pendant huit semaines. Les patients ayant subi au moins huit (minimum de une à quatre par mois) crises partielles pendant cette phase préliminaire ont reçu, après répartition aléatoire, un placebo ou une dose précise d'oxcarbazépine en plus des antiépileptiques qu'ils prenaient déjà.

Dans le cadre de ces essais, la dose a été augmentée sur une période de deux semaines jusqu'à ce que la dose prédéterminée soit atteinte ou que l'intolérance au médicament empêche toute augmentation subséquente. Les patients ont ensuite entamé une phase d'entretien de 14 semaines (enfants) ou de 24 semaines (adultes).

Les adultes ayant pris part aux essais ont reçu des doses fixes de 600, de 1 200 ou de 2 400 mg/jour, alors que les enfants ont reçu une dose d'entretien variant de 30 à 46 mg/kg/jour, selon leur poids au départ. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais était le pourcentage de variation de la fréquence des crises partielles pendant la phase de traitement à double insu par rapport à la phase préliminaire dans l'un et l'autre des groupes. Cette comparaison était statistiquement significative et en faveur de l'oxcarbazépine pour toutes les doses étudiées dans les deux essais ($p = 0,0001$). Le nombre de patients ayant reçu au hasard chacune des doses, le taux médian de crises au départ et la réduction médiane du taux de crise, exprimée en pourcentage, sont présentés pour chaque essai dans le tableau 8. Il est important de noter qu'au sein du groupe qui recevait la dose élevée dans le cadre de l'étude menée chez les adultes, plus de 65 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables;

seuls 46 patients (soit 27 %) de ce groupe ont terminé l'essai de 28 semaines (voir EFFETS INDÉSIRABLES), un résultat non observé dans les études sur l'administration en monothérapie.

Tableau 8. Résumé du pourcentage de variation de la fréquence des crises partielles par rapport aux valeurs de départ dans les essais contrôlés par placebo sur le traitement d'appoint.

Essai	Groupe de traitement	N	Taux médian de crise au départ*	Réduction médiane (%)
1 (enfants)	Oxcarbazépine	136	12,5	34,8 ¹
	Placebo	128	13,1	9,4
2 (adultes)	Oxcarbazépine à 2 400 mg/jour	174	10	49,9 ¹
	Oxcarbazépine à 1 200 mg/jour	177	9,8	40,2 ¹
	Oxcarbazépine à 600 mg/jour	168	9,6	26,4 ¹
	Placebo	173	8,6	7,6

¹*p* = 0,0001; * = nombre de crises pendant 28 jours

Des analyses de sous-groupes de patients ayant participé à ces essais sur l'efficacité antiépileptique de l'oxcarbazépine en fonction du sexe ont révélé qu'il n'existait pas de différence importante entre les hommes et les femmes en ce qui a trait à la réponse thérapeutique. Compte tenu de la faible proportion de patients âgés de plus de 65 ans dans les essais contrôlés, il n'a pas été possible d'évaluer adéquatement l'effet du médicament chez les personnes âgées.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les antiépileptiques, classiques ou nouveaux, exercent leurs effets cliniques en agissant sur les récepteurs des neurotransmetteurs ou sur les canaux ioniques. Les médiateurs responsables de l'excitabilité neuronale principalement ciblés par ces médicaments sont les récepteurs-canaux GABA_A, les canaux sodiques voltage-dépendants et les canaux calciques de type T. Chez l'être humain, l'oxcarbazépine est rapidement et presque complètement transformée en un dérivé monohydroxylé pharmacologiquement actif, la 10-hydroxy-oxcarbazépine (10-hydroxy-10,11-dihydro-10-oxo-5*H*-dibenz[b,f]azépine-5-carboxamide; également appelé GP 47779 ou MHD), sans formation d'époxyde.

Trois mécanismes sont susceptibles d'expliquer le mode d'action anticonvulsivant de l'oxcarbazépine et du MHD :

- le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants;
- la diminution des courants calciques à haut seuil d'activation ;
- l'interaction avec les canaux potassiques.

Le premier mécanisme, qui met en cause le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants du cerveau, apparaît comme le plus plausible. En concentrations thérapeutiques, l'oxcarbazépine et le MHD ont tous deux limité les décharges de haute fréquence soutenues et répétées des

potentiels d'action dépendants du sodium de neurones de souris en culture. Cet effet, également observé avec la carbamazépine, la phénytoïne et la lamotrigine, pourrait empêcher les crises de se propager au-delà du foyer épileptique. L'oxcarbazépine et le MHD ont affiché une activité semblable dans ce modèle, la CE_{50} étant respectivement de 5×10^{-8} et de 2×10^{-8} M.

Les résultats d'études *in vitro* suivants ont fait état des effets anticonvulsivants du médicament :

- Le MHD et l'oxcarbazépine ont limité les décharges de haute fréquence soutenues et répétées des potentiels d'action de neurones en culture.
- Le MHD et la lamotrigine ont diminué l'amplitude du potentiel de champ dans des coupes de néocortex de rats en concentrations de 3×10^{-6} à 2×10^{-4} M en présence ou en l'absence de magnésium. On a donc pu conclure que cet effet, contrairement à celui du felbamate qui n'était efficace que dans des solutions exemptes de magnésium, n'était pas provoqué par le N-méthyl D-aspartate (NMDA).
- En concentrations allant de 3×10^{-6} à 10^{-4} M, le MHD a inhibé les potentiels postsynaptiques excitateurs glutaminergiques (études intracellulaires de neurones de l'aire striée dans des coupes du cortex strié), tandis que l'oxcarbazépine a inhibé la libération de glutamate et d'autres neurotransmetteurs stimulée par la vératridine (coupes de cerveau de rats; $CI_{50} = 4 \times 10^{-5}$ M).

Le MHD est un mélange racémique constitué des énantiomères dextrogyre [S(+)-CGP 13751] et lévogyre [R(-)-CGP 13698]. La formation du MHD est stéréospécifique, les deux énantiomères se formant chez l'être humain dans une proportion de 80 % (S-MHD) et de 20 % (R-MHD). Administrés par voie orale ou intraveineuse, le MHD et ses énantiomères R(-) et S(+) ont une puissance et un profil anticonvulsivants similaires dans le test d'électrochoc maximal et le test de provocation par le pentylènetétrazole (PTZ), la picrotoxine et la strychnine. En général, aucun des trois composés n'a semblé supérieur aux autres relativement à l'effet anticonvulsivant, et ce, sans égard à la voie d'administration. L'action anticonvulsivante des énantiomères R(-) et S(+) a été évaluée dans un système *in vitro* conçu de manière à réduire le plus possible le risque de réactions métaboliques, d'oxydation en oxcarbazépine entre autres. Le MHD et ses énantiomères R(-) et S(+) ont, dans la même mesure, entraîné tous les trois une suppression dose-dépendante (1 à 5×10^{-4} M) des décharges épileptiformes provoquées par la pénicilline dans des coupes d'hippocampe de rat. Ces résultats corroborent fortement les conclusions des épreuves *in vivo* selon lesquelles le racémate et chacun des énantiomères présentent un profil anticonvulsivant semblable. Dans l'ensemble, les données pharmacologiques recueillies *in vitro* et *in vivo* indiquent que les profils thérapeutiques de ces composés seraient comparables en situation clinique.

L'oxcarbazépine et le MHD ont été soumis aux deux tests *in vivo* les plus courants, les plus fiables et les plus facilement reproductibles chez les rongeurs pour prédire l'activité antiépileptique clinique, à savoir le test d'électrochoc maximal et le test de provocation par le pentylènetétrazole. De plus, on a eu recours à des tests de provocation par la picrotoxine et la strychnine, à des modèles de crises partielles chez le chat et le singe ainsi qu'à des modèles d'évolution de l'embrassement (kindling) pour obtenir des données probantes sur le profil anticonvulsivant de l'oxcarbazépine et du MHD.

Le test d'électrochoc maximal évalue la capacité d'un médicament à prévenir l'extension des membres postérieurs provoquée par une décharge électrique chez les rongeurs. Il a été démontré que, dans ce modèle, il existait une corrélation entre l'efficacité des agents étudiés et leur capacité à prévenir les crises partielles et les crises tonico-cloniques généralisées chez l'être humain; or, nous savons que ce modèle permet d'évaluer la capacité d'un médicament à prévenir la propagation des crises à partir d'un foyer épileptique. Souvent, les médicaments qui sont principalement actifs dans le test d'électrochoc maximal, p. ex. la carbamazépine, la phénytoïne et la lamotrigine, interagissent avec les canaux sodiques voltage-dépendants.

Les résultats du test d'électrochoc maximal chez les rongeurs ont montré que l'oxcarbazépine et le MHD, administrés par voie orale, étaient puissants et efficaces comparativement aux antiépileptiques classiques et récents utilisés en contexte clinique. La durée de l'effet anticonvulsivant est d'environ huit heures. On n'a observé aucune tolérance à l'égard de l'effet anticonvulsivant de l'oxcarbazépine et du MHD dans le test d'électrochoc maximal chez la souris et le rat.

Le test de provocation par le pentylènetétrazole sert généralement à évaluer la capacité d'un antiépileptique potentiel à prévenir les crises cloniques, et ses résultats peuvent également présenter une corrélation avec l'activité du produit contre les crises d'absence. Ces crises ont été bloquées par l'oxcarbazépine et le MHD à la DE₅₀ de 30 à 52 mg/kg par voie orale (c.-à-d. une DE₅₀ supérieure par rapport aux résultats du test électrochoc maximal).

Chez des rats de 7, 12, 18, 25 et 90 jours, l'oxcarbazépine et le MHD (de 5 à 60 mg/kg par voie intrapéritonéale) n'ont eu aucun effet sur l'incidence des crises cloniques provoquées par le pentylènetétrazole (100 mg/kg par voie sous-cutanée), mais ils ont aboli les crises toniques dans tous les groupes d'âge. Ces résultats, qui vont dans le même sens que ceux obtenus dans le test d'électrochoc maximal, confirment que les propriétés anticonvulsivantes de l'oxcarbazépine et du MHD sont comparables chez les animaux jeunes, adultes ou en développement.

Contrairement aux autres antiépileptiques, comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, l'acide valproïque et le diazépam, qui sont métabolisés par les cytochrome P₄₅₀ oxydases, l'oxcarbazépine subit surtout une réduction au cours de sa biotransformation. C'est pourquoi elle constitue un faible inducteur des enzymes oxydatives et risque peu de causer des interactions médicamenteuses.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë ont été réalisées sur l'oxcarbazépine (GP 47680) et son principal métabolite humain (GP 47779). Les résultats indiquent que le GP 47680 et le GP 47779 sont presque dépourvus de toxicité lorsqu'ils sont administrés en doses uniques à des souris, à des rats, à des hamsters, à des lapins ou à des chiens.

TOXICITÉ ORALE AIGUË

Animaux	Voie d'administration	N^{bre} d'animaux/dose	Dose (mg/kg)	DL50
GP47680 (Technique de synthèse 1)				
Souris	Orale (gavage)	5 M/5 F	100, 300, 1 000, 3000, 4 500 ou 6 000 dans une solution de CMC à 2 % ou 5 000 dans de la gomme arabique	Solution de CMC : 5 000 (3 900 à 6 500) Gomme arabique : > 5 000
Souris	Orale (gavage)	5 M/5 F	0,1; 1; 10; 100; 300; 1 000; 2 000; 3 000 ou 6 000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	> 6 000
Rats	Orale (gavage)	5 M/5 F	100; 300; 1 000; 3 000; 4 500 ou 6 000 dans une solution de CMC à 2 %	> 6 000
Rats	Orale (gavage)	1 à 5 M/ 1 à 5 F	100, 300, 1 000, 3000, 4 500 ou 6 000 dans une solution de CMC à 2 % ou 5 000 dans de la gomme arabique	Dans une solution de CMC à 2 % : > 6000 Gomme arabique : > 5 000
Rats	Orale (gavage)	5 M/5 F	0,1; 1; 10; 100; 300; 1 000; 3 000 ou 6 000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	> 6 000
Rats	Orale (gavage)	5 M/5 F	0 ou 1 800 dans une suspension à 6 % en sirop	> 1 800
Hamsters	Orale (gavage)	5 M/5 F	3 000 ou 6 000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	> 6 000
Lapins	Orale (gavage)	3M/3F	5000 dans une gomme arabique	> 5 000
Chien beagles	Orale (gavage)	1 F	0; 600 ou 1 200 dans une suspension à 6 % en sirop	
Souris	i.p.	5 M/5 F	0,1; 1; 10; 100; 1 000; 3 000; 4 000; 4 500; 5 000 ou 6 000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	4 310 (4 070 à 4 560)
Rats	i.p.	5 M/5 F	0,1; 1; 10; 100; 1 000; 3 000; 4 000 ou 6 000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	4 130 (3 600 à 4 740)
GP 47779 (Technique de synthèse 1)				
Souris	Orale (gavage)	5 M/5 F	10; 100; 300; 600; 1 000; 2 000 ou 3 000 dans une solution de CMC à 0,7 %	1 240 (960 à 1 600)
Rats	Orale (gavage)	5 M/5 F	10; 100; 300; 600; 1 000; 3 000; 4 500 ou 6 000 dans une solution de CMC à 0,7 %	4 520 (3 620 à 5 630)
Rats nouveaux	Orale (gavage)	10	10; 100; 200; 150; 250; 300; 600; 1 000; ou 3 000 dans une solution de CMC à 0,7 %	205 (183 à 229)
Hamster	Orale (gavage)	5 M/5 F	10; 30; 100; 300; 600; 1 000; 3 000 ou 6 000 dans une solution de CMC à 0,7 %	> 6 000
Chien	Capsules (voie orale)	1 M/1 F	30; 100; 300 ou 1 000	Les doses ≥ 100 ont provoqué des vomissements
Lapins	i.v.	2M/2F	3; 10; 30; 60; 100; 200 ou 300 dans une solution de PEG 400	100 à 200 (M) 100 à 300 F

Chien	i.v.	1 M/1 F	3; 10; 30; 100 ou 200 dans une solution de PEG 400	> 200
Souris	i.p.	10 M/10 F	10; 30; 100; 150; 200; 250; 300; 350; 400; 600 ou 800 dans une solution de CMC à 0,7 %	338 (320 à 358)
Rats	i.p.	10 M/10 F	10; 100; 300; 400; 500; 600; 700; 1 000; 3 000 ou 6 000 dans une solution de CMC à 0,7 %	484 (448 à 524)

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Des études de toxicité subaiguë et chronique ont été menées avec l'oxcarbazépine (GP 47680) et le GP 47779, principal métabolite chez l'être humain. Les seuls effets significatifs observés dans les études de toxicité chronique chez le rat et le chien ont été la sédation, l'ataxie, les tremblements et l'absence de gain pondéral aux doses élevées. Ces manifestations sont les signes d'une activité pharmacologique excessive qui se traduit, chez les patients, par de l'ataxie, des céphalées, des étourdissements et de la somnolence. D'autres effets ont été relevés chez l'animal traité à des doses élevées, mais on considère qu'ils n'ont aucune portée clinique chez l'être humain. Le plus important était l'induction des enzymes microsomaux hépatiques et l'hépatotoxicité qui en a résulté. Dans la mesure où le traitement par l'oxcarbazépine n'entraîne pas d'induction enzymatique, la toxicité hépatique ne pose pas un véritable problème d'innocuité.

Lors des études évaluant la toxicité de doses multiples d'oxcarbazépine, on a observé des signes de néphrotoxicité chez le rat, mais pas chez le chien ni la souris. On ignore la pertinence clinique de l'effet observé chez le rat.

L'examen de souris soumises à des épreuves d'immunostimulation a révélé que le MHD (et, dans une moindre mesure, l'oxcarbazépine) peut provoquer une hypersensibilité retardée.

Le procédé de synthèse du GP 47680 a été modifié pendant la mise au point du médicament. En raison de différences concernant les impuretés et la taille des particules du produit synthétisé par la nouvelle méthode et celles du produit préparé par la méthode originale, on a repris les études pivots sur la toxicité, afin de vérifier si ces différences avaient une incidence sur les propriétés toxiques du produit final. Les résultats (qui ne sont pas présentés dans ce document) indiquent que le profil de toxicité des produits obtenus par les deux méthodes de synthèse est comparable.

De façon générale, les tests de toxicité réalisés avec le GP 47779 ont provoqué des altérations qualitativement similaires à celles obtenues avec le GP 47680.

Des études particulières menées tantôt avec le GP 47680 (irritation cutanée primaire, irritation oculaire primaire) et tantôt avec le GP 47779 (irritation intraveineuse, irritation intra-artérielle chez le lapin et test d'hémolyse *in vitro* chez le chien) n'ont révélé aucun effet indésirable important.

Animaux	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
GP 47680					
Technique de synthèse 1					
Souris	Orale (alimentation)	0; 600; 1 800 ou 6 000 ppm	5 M/5 F	3 mois	<p>≥ 600 ppm : ↑ de l'activité de l'ALAT (alanine aminotransférase) et de l'ASAT (aspartate aminotransférase) (F); hypertrophie hépatocellulaire et nécrose des hépatocytes (M).</p> <p>≥ 1 800 ppm : ↑ du taux de cholestérol, de protéines totales et de globulines totales (M); ↑ du poids absolu et relatif du foie (M et F); hypertrophie hépatocellulaire et nécrose des hépatocytes (F).</p> <p>6 000 ppm : ↑ de l'activité de l'alanine-aminotransférase (M); ↑ du taux de cholestérol et de protéines totales (F); ↑ du poids absolu et relatif de la rate (F); infiltration graisseuse dans la région centrolobulaire du foie et inclusions nucléaires (M, F).</p> <p>La fréquence et la gravité de la plupart des changements étaient proportionnelles à la dose. Les changements d'ordre toxicologique étaient limités au foie.</p>
Rats sevrés	Orale (gavage)	0; 300; 600 ou 1 000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	10 M/10 F	10 jours	<p>≥ 300 : Inhibition de la motilité spontanée, sédation et ataxie; signes macroscopiques d'ulcérations ou d'érosions simples ou multiples de la muqueuse gastrique.</p> <p>≥ 600 : Hypotonie musculaire, raideur des mouvements, dyspnée et piloérection : ↓ du gain pondéral.</p> <p>1 000 : ↓ de la glycémie.</p> <p>Aucun signe de changement histopathologique des organes ou des tissus.</p> <p>À l'exception de la diminution du gain pondéral observée chez les mâles qui recevaient des doses moyennes ou élevées, tous les changements étaient réversibles.</p>
Rats	Orale (gavage)	0; 100; 300; 1 000 ou 3 000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	10 M/10 F	90 jours	<p>100 mg/kg : aucun symptôme.</p> <p>≥ 300 : chute de poils (F); ↑ du poids absolu et relatif du foie (M, F); hypertrophie importante du foie (M, F); signes microscopiques d'hypertrophie hépatocellulaire légère ou marquée. Formation de gouttelettes éosinophiles dans le</p>

Animaux	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
		GP 47680		Technique de synthèse 1	
					<p>cytoplasme de quelques hépatocytes (M, F).</p> <p>≥ 1 000 : ataxie, faiblesse musculaire, sédation, réduction de la motilité spontanée et pelage rugueux (M, F); ↓ du poids corporel final (M, F).</p> <p>3 000 : salivation (M et F); signes microscopiques de nécrose monocellulaire occasionnelle des hépatocytes (M, F).</p> <p>Tous les changements étaient réversibles à la fin de la période de suivi.</p>
Rats	Orale (alimentation)	0; 100; 300 ou 1 000	10 à 25 M/ 10 à 25 F	6 mois	<p>≥ 100 mg/kg : fluctuations de la consommation de nourriture (M, F); ↓ du poids corporel moyen (F); du taux d'azote uréique sanguin (M, F); ↑ de l'activité de l'ALAT (M); ↑ de la phosphatase alcaline (M); ↑ du poids absolu et relatif du foie (M, F); ↑ du poids relatif des reins (F); hypertrophie manifeste du foie (M); signes microscopiques de changements hépatiques caractérisés par une hypertrophie (F); signes microscopiques de changements rénaux caractérisés par la formation de gouttelettes et de cylindres hyalins dans les tubules corticaux dilatés (M).</p> <p>≥ 300 mg/kg : ↑ du poids relatif des reins (M); ↓ du poids absolu des glandes surrénales (F); hypertrophie manifeste des reins (F); signes microscopiques de changements hépatiques caractérisés par une pycnose nucléaire (M et F - avec la dose de 300 mg/kg seulement), une dégénérescence albumineuse et une hypertrophie (M); signes microscopiques de changements rénaux caractérisés par une hyperplasie épithéliale et la présence de pigments endogènes dans les tubes contournés proximaux (M); formation de gouttelettes et de cylindres hyalins dans les tubules corticaux dilatés (F).</p> <p>1 000 mg/kg : ↓ du poids corporel moyen (M); ↑ du poids absolu et relatif des glandes surrénales (M); ↑ du poids relatif des glandes surrénales (F en convalescence); hypertrophie manifeste du foie (F); signes microscopiques de changements hépatiques caractérisés par la présence de pigments endogènes dans les</p>

Animaux	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
GP 47680			Technique de synthèse 1		
					<p>cellules de Kupffer (M) et les hépatocytes (F) et dégénérescence vacuolaire (F); signes microscopiques de changements rénaux caractérisés par une fibrose glomérulaire et une dégénérescence vacuolaire épithéliale des tubules corticaux (M), une hyperplasie de l'épithélium et des pigments endogènes dans les tubes contournés proximaux (F).</p> <p>À l'exception de l'augmentation du taux d'azote uréique sanguin, de la variation du poids relatif des glandes surrénales (femelles) et du foie, de la présence de cylindres hyalins (mâles et femelles), de gouttelettes hyalines dans les tubules dilatés (mâles) et de l'hyperplasie épithéliale dans les tubes contournés proximaux (mâles) à la dose de 1 000 mg/kg, tous les changements observés étaient réversibles à la fin de la période de convalescence.</p>
Chiens	Orale (capsules de gélatine)	600	2M/2F	10 jours	<p>Raideur des mouvements, démarche exagérée (steppage), légère sédation et mydriase; ↓ du poids corporel et de la consommation de nourriture; ↑ de l'activités de l'ALT, de l'ASAT et de la phosphatase alcaline; ↓ du taux d'hémoglobine et d'érythrocytes, et légère leucocytose; ↑ du poids absolu et relatif du foie.</p> <p>On n'a constaté aucun changement macroscopique ou microscopique lié au traitement dans les organes ou les tissus.</p>
Chiens	Orale (capsules de gélatine)	0; 60; 200; 200 ou 600	3M/3F	3 mois	<p>≥ 60 mg/kg : ↑ du poids du foie (M,F).</p> <p>≥ 200 mg/kg : signes microscopiques de ↑ du taux d'hémosidérine dans les cellules de Kupffer du foie (M, F).</p> <p>600 mg/kg : plusieurs cas de vomissements (M, F); ↑ de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT (M); signes microscopiques de ↑ du taux d'hémosidérine dans les reins (M,F).</p> <p>On n'a observé aucun changement associé au traitement chez les animaux en convalescence.</p>
Chiens	Orale (capsules de gélatine)	0, 60, 200 ou 600 → 400*	8 M/8 F	6/12 mois	<p>≤ 200 mg/kg : aucun symptôme.</p> <p>600 → 400 mg/kg : ↓ de la consommation de nourriture (F); ralentissement du gain pondéral (F); légère atrophie du thymus</p>

Animaux	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
GP 47680			Technique de synthèse 1		
					chez les animaux sacrifiés pendant l'étude (F).

*La dose élevée a été réduite à 400 mg/kg après 33 jours d'administration en raison de la diminution de la consommation de nourriture.

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
GP47779					
Technique de synthèse 1					
Rats	Orale (gavage)	0, 200, 600 ou 2 000 dans une solution de CMC à 2 %	10 à 15 M/ 10 à 15 F	3 mois	<p>≥ 200 mg/kg : ↑ du poids moyen absolu et relatif du foie; signes microscopiques d'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires.</p> <p>≥ 600 mg/kg : sédation, léthargie, anomalie de la posture pendant le mouvement et distension de l'abdomen avec tension de la musculature; retard du taux de croissance; signes microscopiques de nécrose occasionnelle des hépatocytes.</p> <p>2 000 mg/kg : ↓ de la consommation de nourriture; ↑ de l'activité de l'ALAT et légère thrombopénie; signes microscopiques de quantité excessive de pigments dans les hépatocytes.</p> <p>Tous les changements étaient au moins partiellement réversibles à la fin de la période de convalescence. Les changements hépatiques ont été attribués à une induction enzymatique.</p>
Rats	Orale (alimentation)	0, 52, 164 ou 549 (M) ou 0, 57, 187 ou 606 (F)	30 M/30 F	6 mois	<p>≥ 52/57 mg/kg : ↓ liée à la dose du gain pondéral moyen et de la consommation de nourriture; ↑ du temps de thrombine moyen.</p> <p>≥ 187 mg/kg : ↑ du taux moyen d'ALAT et de phosphatase alcaline (F).</p> <p>Aucun changement macroscopique ou microscopique lié au traitement dans les organes ou les tissus.</p> <p>Tous les changements associés au traitement étaient réversibles à la fin de la période de convalescence.</p>
Chiens	Orale (capsules)	0, 60, 200 ou 600 → 400*	3M/3F	3 mois	<p>60 mg/kg : aucun symptôme. Tremblements musculaires passagers chez 1 F seulement; ralentissement du taux de croissance chez 2 chiens.</p> <p>≥ 200 mg/kg : ataxie, léthargie, tremblements des muscles ou de tout le corps, salivation et vomissements; ↓ de la consommation de nourriture ou du poids corporel; anémie légère ou marquée chez certains animaux; signes microscopiques d'hématopoïèse splénique extramédullaire et présence d'hémosidérine dans l'épithélium des tubes contournés proximaux du rein.</p>

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations	
		GP47779			Technique de synthèse 1	
					<p>600 → 400 mg/kg : ↑ du taux sérique de sodium et ↓ du taux sérique de potassium et d'albumine chez certains animaux; ↓ du poids absolu et relatif du cœur; signes macroscopiques d'insuffisance de graisses corporelles, de distension ou d'hypertrophie de la vésicule biliaire, de splénomégalie et d'atrophie ou d'hémorragie du thymus; signes microscopiques d'altération des hépatocytes centrolobulaires, hématopoïèse splénique extramédullaire marquée, atrophie du thymus, augmentation modérée des granules de pigments dans l'épithélium des tubes contournés des reins et ↓ de la spermatogenèse.</p> <p>Tous les changements étaient réversibles pendant la période de convalescence.</p>	
Chiens	Orale (capsules)	0, 30, 100 ou 300 → 200**	8 M/8 F	6-12 mois	<p>≥ 30 mg/kg : ataxie et tremblements; ↑ du taux sérique de sodium</p> <p>≥ 100 mg/kg : vomissements, salivation, dépression, diminution de l'activité, opisthotonos, raideur musculaire, dilatation des pupilles, larmoiement, dépression du réflexe de redressement et accélération de la respiration; ↑ du taux de phosphatase alcaline; ↓ des paramètres érythrocytaires; ↑ du poids absolu et relatif du foie.</p> <p>300 → *200 mg/kg : ↓ de l'activité locomotrice/léthargie, décubitus ou prostration, nystagmus, maigreur, mouvements saccadés ou oscillants de la tête, instabilité, ptosis, relâchement de la membrane nictitante, exophtalmie, anorexie et déshydratation; perte de poids transitoire initialement, diminution du gain pondéral et de la consommation totale de nourriture; ↓ du nombre de réticulocytes.</p> <p>Aucun changement macroscopique ou microscopique lié au traitement dans les organes ou les tissus. La majorité des changements liés au médicament étaient réversibles à la fin de la période de convalescence.</p>	
Rats	i.v.	0; 5; 12,5 ou 25	5 M/5 F	14 jours	5 mg/kg : aucune manifestation significative.	

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
		GP47779			Technique de synthèse 1
		dans une solution de glucose à 5 %			≥ 12,5 mg/kg : respiration irrégulière presque tous les jours, chez tous les animaux, peu après l'administration du médicament.
Chiens	i.v.	3 ou 10 dans une solution de glucose à 5 %	3M/3F	14 jours	<p>≥ 3 mg/kg : signes cliniques transitoires de vomissements, de diarrhée et de salivation minimales à légers.</p> <p>10 mg/kg : signes histopathologiques d'atrophie minimale à légère du thymus (M), probablement associés au stress et consécutifs aux signes cliniques.</p> <p>Pas de décès ou d'effets sur le poids corporel et la consommation de nourriture, ainsi que sur les paramètres ophtalmologiques, neurologiques, cardiographiques ou clinico-pathologiques. Il existe une corrélation entre les signes cliniques minimales à légers associés au traitement et la stimulation du SNC, mais on considère qu'elle n'a aucune pertinence toxicologique.</p>
Rats	Orale (gavage)	0; 50; 200; 600 ou 2000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	10 à 12 M/ 10 à 12 F	13 sem.	<p>≥ 50 mg/kg : ↑ de la consommation d'eau (M, F); échinocytose, polyurie et protéinurie (M, F); ↑ du taux d'albumine (M); ↑ du taux d'acides biliaires, de protéines totales, de globulines et de calcium (F); ↓ du nombre d'éosinophiles (M); ↑ du poids moyen absolu et relatif du foie (M, F).</p> <p>≥ 200 mg/kg : coloration périnéale par voie humide ou sèche et salivation (F); ↑ du taux de cholestérol total (M, F); ↑ du taux d'acides biliaires, de protéines totales, de calcium et de phosphore inorganique (M); ↑ du taux de bilirubine totale et d'albumine (F); hypertrophie hépatocellulaire (M, F).</p> <p>≥ 600 mg/kg : ataxie, déshydratation et hypoactivité (M, F); halètement, salivation et coloration périnéale humide (M); inactivité et larmoiement (F); ↓ du poids corporel moyen et du pourcentage de gain pondéral (M); ↑ du taux d'hémoglobine, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), du volume globulaire moyen (VGM) et du taux de gamma-GT (M); ↑ du taux de phosphore inorganique (F); ↓ de la concentration de glucose et de triglycérides (M,F); ↓ du temps de Quick (M);</p>

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
GP47779			Technique de synthèse 1		
					<p>néphropathie (M).</p> <p>2 000 mg/kg : décès (2 M et 1 F); râles, décubitus et taches sur le pelage (M, F); inactivité, larmoiement et coloration périnéale par voie sèche (M); halètement (F); ↓ du poids corporel moyen et du pourcentage de gain pondéral (F); ↓ de la consommation moyenne de nourriture (M, F); ↑ de l'hématocrite et de la bilirubine totale (M); ↑ du VGM et du taux de gamma-GT (F); ↓ de la numération leucocytaire et lymphocytaire (M, F); ↓ de la numération des éosinophiles (F).</p>

Carcinogenèse et mutagenèse

Des études de carcinogénicité d'une durée de 104 semaines ont été menées chez des rats et des souris recevant du GP 47680 de même que chez des rats recevant du GP 47779. Le traitement par le GP 47680 s'est soldé par de légères augmentations proportionnelles à la dose de l'incidence de tumeurs hépatocellulaires qui, chez la souris, prenaient la forme d'hépatomes bénins, et chez le rat, de changements préneoplasiques et néoplasiques hépatiques. On a donc présumé que le pouvoir carcinogène du GP 47680 était le résultat de l'induction des enzymes hépatiques et découlait des propriétés inductrices de cette molécule. Dans l'étude sur le GP 47779, des changements associés au traitement ont été observés principalement dans le foie, les testicules, le col de l'utérus, le vagin et la thyroïde. Dans le foie, les changements hépatocellulaires prolifératifs comprenaient l'apparition de foyers d'altérations cellulaires, une élévation de l'incidence d'adénomes ou de carcinomes hépatocellulaires, une hyperplasie régénérative, une hypertrophie centrolobulaire, une vacuolisation, une nécrose hémorragique ou une dégénérescence kystique. Dans les testicules, on a observé une augmentation négligeable de l'incidence des tumeurs bénignes interstitielles à cellules de Leydig. De même, on a relevé une augmentation de l'incidence de tumeurs à cellules granuleuses ou d'agrégats de ces cellules dans le col de l'utérus et le vagin.

Chez les deux sexes, on a noté une hyperplasie ou une hypertrophie des follicules thyroïdiens. Les tumeurs hépatocellulaires appelées « hépatomes » dans l'étude sur la carbamazépine et « nodules néoplasiques bénins » ou « carcinomes hépatocellulaires malins » dans l'étude sur l'oxcarbazépine peuvent être considérées comme semblables sur les plans histologique et biologique. On peut donc conclure que le traitement par la carbamazépine, l'oxcarbazépine ou le GP 47779 a entraîné des lésions hépatiques du même type chez les rats recevant un traitement prolongé, même si l'on a également observé des signes d'hépatotoxicité dans l'étude sur le GP 47779. Par ailleurs, on a également procédé à une étude sur le GP 47680 pour déterminer, expérimentalement, ses répercussions sur la formation de foyers prolifératifs dans le foie du rat. Le phénobarbital a servi de référence. Par suite de l'induction initiale par la *N*-nitrosodiéthylamine, le phénobarbital (un promoteur connu du développement de foyers d'hépatocytes altérés) et le GP 47680 ont tous deux favorisé le développement de foyers GTT-positifs de manière semblable, le nombre et la taille des foyers observés étant similaires dans chaque cas. Les résultats de l'exposition à 2 000 ppm de GP 47680 étaient équivalents à ceux qui ont été obtenus après une exposition à 500 ppm de phénobarbital, sur le plan de l'exacerbation des foyers (« effet promoteur »). Les changements hépatiques prolifératifs s'accompagnent d'une induction enzymatique possiblement associée à l'hyperplasie ou à l'hypertrophie des follicules thyroïdiens observée dans l'étude sur le GP 47779. Ils ont donc une portée clinique négligeable, car l'effet inducteur de l'oxcarbazépine est beaucoup moins prononcé chez l'être humain. Les changements prolifératifs testiculaires ont été observés précédemment dans une étude au long cours sur la carbamazépine menée chez le rat, mais non dans l'étude sur l'oxcarbazépine. On sait que le testicule du rat présente une sensibilité unique aux stimuli trophiques des cellules interstitielles, aussi la portée clinique de ces tumeurs est-elle négligeable. La cause des tumeurs dans les voies reproductrices des femelles n'est pas claire, mais pourrait être associée à l'altération du métabolisme des hormones reproductrices résultant de l'induction des enzymes hépatiques; on a observé une augmentation de l'incidence des

cytologies acycliques (sic) dans l'étude sur la fécondité chez le rat portant sur le GP 47779. Il est donc possible de conclure que le traitement par le GP 47779 modifie l'homéostasie hormonale.

Dans une série d'études de mutagénicité menées *in vitro* et *in vivo*, le GP 47680, préparé selon la technique de synthèse 1 ou 2, était dépourvu de pouvoir mutagène, sauf dans une étude (sur les chromosomes des cellules ovariennes du hamster chinois [CHO]) dont les résultats ont révélé des aberrations chromosomiques considérées comme une conséquence de la perturbation du fuseau mitotique plutôt que comme le résultat d'une interaction entre les molécules étudiées et l'ADN. Ces effets n'étaient pas manifestes dans les expériences d'une durée de 18 heures (sans activation) et de 3 heures (avec activation) suivies d'une période de convalescence de 15 ou 39 jours. Le GP 47779 était dépourvu d'effets mutagènes, clastogènes et aneugènes.

Études sur la reproduction

On n'a observé aucun effet indésirable sur la fécondité des rats mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg (oxcarbazépine) et 450 mg/kg/jour (MHD).

Dans des études chez l'animal (rongeurs et lapins), des doses toxiques pour la mère d'oxcarbazépine et de son métabolite pharmacologiquement actif, le MHD, ont entraîné une certaine augmentation de l'incidence de la mortalité embryonnaire ou un certain retard de croissance anténatal ou postnatal des rejetons. On a observé une hausse des malformations fœtales chez le rat dans l'une des huit études d'embryotoxicité menées avec l'oxcarbazépine et le MHD, à une dose (1 000 mg/kg) qui s'est révélée extrêmement toxique pour la mère.

L'oxcarbazépine et le MHD traversent le placenta. Dans une occurrence, les concentrations plasmatiques de MHD étaient semblables chez le rejeton et la mère.

RÉFÉRENCES

1. McLean MJ, Schmutz M, Wamil AW, Olpe HR, Portet C, Feldmann, K. Oxcarbazepine: Mechanisms of action. *Epilepsia* 1994;(35, Suppl.3):5-9.
2. Schmutz M, Brugger F, Gentsch C, McLean MJ, Olpe HR. Oxcarbazepine: Preclinical anticonvulsant profile and putative mechanisms of action, *Epilepsia* 1994;(35,Suppl.5):47-50.
3. Wamil AW, Schmutz M, Portet C, Feldmann KF, McLean MJ. Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures. *European J Pharmacol* 1994; 271:301-8.
4. Schmutz M., Martin P., Stöcklin K., Portet C., Waldmeier P.C. Effect of oral carbamazepine, oxcarbazepine and lamotrigine on the veratridine-induced increase in extracellular glutamate. *Epilepsia* 1997;(38, Suppl.3):57.
5. Waldmeier P.C., Baumann P.A., Wicki P., Feldtrauer J.-J., Stierlin C., Schmutz M. Similar potency of carbamazepine, oxcarbazepine and lamotrigine to inhibit veratrine- or electrically-induced release of glutamate and other neurotransmitters. *Neurology* 1995; 45:1907-13.
6. Waldmeier P.C., Martin P., Stöcklin K., Portet C., Schmutz M.: Effect of carbamazepine, oxcarbazepine and lamotrigine on the increase in extracellular glutamate elicited by veratridine in rat cortex and striatum. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1996;354:164-72.
7. Calabresi P, De Murtas M, Stefani A, Pisani A, Sancesario G, Mercuri NB, Bernardi G. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. I. Modulation of corticostriatal synaptic transmission. *Epilepsia* 1995;36:990-6.
8. Stefani A, Pisani A, De Murtas M, Mercuri NB, Marciani MG, Calabresi P. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. II. Modulation of high-voltage-activated calcium currents. *Epilepsia* 1995;36:997-1002.
9. Kubova H, Mares P. Anticonvulsant actions of oxcarbazepine, hydroxycarbamazepine, and carbamazepine against metrazol-induced motor seizures in developing rats. *Epilepsia* 1993;34:188-92.
10. Schuetz H, Feldmann KF, Faigle JW *et al.* The metabolism of ¹⁴C-oxcarbazepine in man. *Xenobiotica* 1986; 16: 769-78.
11. Schmutz M, Ferrat T, Heckendorn R, Jeker A, Portet C, Olpe HR. MHD, the main human metabolite of oxcarbazepine (TRILEPTAL) and both enantiomers have equal anticonvulsant activity. *Epilepsia* 1993;34(Suppl. 2):122.

12. Patsalos PN, Elyas AA, Zakrzewska JM. Protein binding of oxcarbazepine and its primary metabolite, 10-hydroxycarbazepine, in patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:413-15.
13. Buelau P, Paar WD and von Unruh GE. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:311-13.
14. Pienimäki P, Lampela E, Hakkola J, Arvela P, Raunio H, Vähäkangas K. Pharmacokinetics of Oxcarbazepine and Carbamazepine in Human Placenta. *Epilepsia* 1997;(38Suppl.3),309-316.
15. Hooper WD, Dickinson RG, Dunstan PR, Pendlebury SC and Eadie, MJ. Oxcarbazepine: Preliminary clinical and pharmacokinetic studies on a new anticonvulsant. *Clin Exp Neurol* 1987;24:105-12.
16. Degen PH, Flesch G, Cardot JM, Czendlik C and Dieterle W. The influence of food on the disposition of the antiepileptic oxcarbazepine and its major metabolites in healthy volunteers. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 1994;15:519-26.
17. Van Heiningen PNM, Eve MD, Oosterhuis B, Jonkman JHG, de Bruin H, Hulsman ARJ, et al. The influence of age on the pharmacokinetics of the antiepileptic agent oxcarbazepine. *Clin Pharmacol Ther* 1991;(50 Suppl.4):410-19.
18. Rouan MC, Lecaillon JB, Godbillon J, Menard F, et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:161-7.
19. Larkin JG, McKee PJ, Forrest G, Beastall GH, Park BK, Lowrie JI et al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin* 1991;31:35-71.
20. Tartara A, Galimberti CA, Manni R, Morini R, Limido G, Gatti G, et al. The pharmacokinetics of oxcarbazepine and its active metabolite 10-hydroxy-carbazepine in healthy subjects and in epileptic patients treated with phenobarbitone or valproic acid. *British J Clin Pharmacol* 1993;(36Suppl.4):366-68.
21. McKee PJW, Blacklaw J, Forrest G, Gillham RA, Walker SM, Connelly D, et al. A double blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin patients. *Br J Clin Pharmac* 1994;37:27-32.
22. Hargraves JA, Howald WN, Racha JK et Levy RH. Identification of enzymes responsible for the metabolism of phenobarbital (abstract). *Int Soc Stud Xenobiotics Proc* 1996;10:259.
23. Nation RL, Evans AM, and Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin. *Clinical Pharmacokinetics* 1990;18:37-60.

24. Arnoldussen W, Hulsman J et Rentmeester T. Interaction of valproate and clobazam on the metabolism of oxcarbazepine. *Epilepsia* 1993;(34 Suppl.2):160.
25. Hulsman JAR, Rentmeester TW, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of monohydroxy metabolites of oxcarbazepine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1995;58:383-89.
26. Jensen PK, Saano V, Haring P, Svenstrup B and Menge GP. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia* 1992;(33 Suppl.6):1149-52.
27. Zaccara G, Gangemi PF, Bendoni L, Menge GP, Schwabe S et Monza GC. Influence of single and repeated doses of oxcarbazepine on the pharmacokinetic profile of felodipine. *Therapeutic Drug Monitoring* 1993;15:39-42.
28. Krämer G, Tettenborn B, Klosterkov-Jensen P, Menge GP et Stoll KD. Oxcarbazepine does not affect the anticoagulant activity of warfarin. *Epilepsia* 1992;(33 Suppl.6):1145-8.
29. Keränen T, Jolkkonen J, Jensen PK, Menge GP et Andersson P. Absence of interaction between oxcarbazepine and erythromycin. *Acta Neurol Scand* 1992; 86:120-3.
30. Keränen T, Jolkkonen J, Klosterskov-Jensen P et Menge GP. Oxcarbazepine does not interact with cimetidine in healthy volunteers. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 39-42.
31. Mogensen PH, Jørgensen L, Boas J, Dam M, Vesterager A, Flesch G *et al.* Effects of dextropropoxyphene on the steady-state kinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 14-7.
32. Pisani F, Oteri G, Russo M, Trio R, D'Agostino AA, Di Perri R *et al.* Double-blind, within-patient study to evaluate the influence of viloxazine on the steady-state plasma levels of oxcarbazepine and its metabolites. *Epilepsia* 1991;(32 Suppl.1):70.
33. Krämer G, Tettenborn B et Flesch G. Oxcarbazepine-verapamil drug interaction in healthy volunteers. *Epilepsia* 1991;(32 Suppl.1):70-1.
34. Isojärvi JIT, Pakarinen A, Rautio A, Pelkonen O et Myllylä VV. Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;47:461-4.
35. Schachter, SC *et al.* Monotherapy Trial of Oxcarbazepine for Partial Seizures in Hospitalized Presurgical Patients. *Epilepsia* 1996;(37 Suppl. 5).
36. Sachdeo R. *et al.* Safety and Efficacy of Oxcarbazepine Monotherapy. *Neurology* 1998;(50)A200.
37. Christie W, *et al.* A double-blind, controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epi Res* 1997; 26:451-60.

38. Bill AP, *et al.* A Double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epi Res* 1997;27:195-204.
39. Guerreiro M, *et al.* A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epi Res* 1997;27:205-213.
40. Cooper H, *et al.* Partial Onset Seizures that are Resistant to Carbamazepine May Respond to Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1996;(37 suppl.5)
41. Motte J *et al.* Open Study of Tolerability of Oxcarbazepine in Children. *Epilepsia* 1995;(36Suppl.3):S118.
42. Fisher RS, *et al.* Open-label pilot study of oxcarbazepine for inpatients under evaluation for epilepsy surgery. *Drug Dev Res* 1996;3 8:43-49
43. Étude comparative, croisée, à deux permutations sur la biodisponibilité des comprimés de NOVO-OXCARBAZEPINE menée auprès de sujets à jeun, en bonne santé, non fumeurs et de sexe féminin ou masculin. Étude terminée en octobre 2005. Données internes chez Novopharm Limitée.
44. Monographie de Trileptal de Novartis Pharma Canada inc., Date de rédaction : 6 avril 2000; date de révision : 5 juillet 2007.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr NOVO-OXCARBAZEPINE (Oxcarbazépine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NOVO-OXCARBAZEPINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NOVO-OXCARBAZEPINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

NOVO-OXCARBAZEPINE fait partie d'un groupe de médicaments appelés anticonvulsivants ou antiépileptiques (agents utilisés pour traiter l'épilepsie).

Les antiépileptiques comme NOVO-OXCARBAZEPINE sont utilisés pour le traitement standard de l'épilepsie.

Le diagnostic d'épilepsie est posé chez les patients qui ont des crises ou convulsions répétées. Les convulsions sont attribuables à une défaillance temporaire du système de conduction électrique du cerveau. En temps normal, les cellules du cerveau coordonnent les mouvements du corps en envoyant aux muscles des signaux réguliers par l'intermédiaire des nerfs. En présence d'épilepsie, les cellules du cerveau envoient trop de signaux, et comme ceux-ci sont émis de manière désordonnée, cela peut donner lieu à des mouvements musculaires non contrôlés appelés « crise d'épilepsie ».

Il existe deux grandes classes de crises épileptiques : les crises généralisées et les crises partielles. Les crises généralisées touchent une zone étendue du cerveau, provoquent une perte de conscience et peuvent avoir des répercussions sur tout l'organisme. Les deux principaux types de crises généralisées sont les crises tonico-cloniques (grand mal) et les crises d'absence (petit mal).

Les crises partielles ne touchent qu'une partie limitée du cerveau (c'est-à-dire qu'elles sont d'origine focale), mais elles peuvent s'étendre à l'ensemble du cerveau et causer une crise de grand mal (convulsions tonico-cloniques). On distingue deux types de crises partielles : les crises simples et les crises complexes. Au cours d'une crise partielle simple, le patient demeure conscient, alors que pendant une crise complexe, il perd connaissance.

NOVO-OXCARBAZEPINE sert à traiter les crises partielles.

En général, le médecin tente d'obtenir les meilleurs résultats possibles avec un seul médicament, mais lorsque les crises sont plus graves, il peut être nécessaire d'administrer deux médicaments ou plus. NOVO-OXCARBAZEPINE peut être utilisé seul (c.-à-d., en monothérapie) ou en association avec d'autres antiépileptiques.

Ce médicament n'a été prescrit que pour vous (ou votre enfant). N'en donnez jamais à une autre personne.

Les effets de ce médicament :

NOVO-OXCARBAZEPINE agit en régularisant la suractivité des cellules nerveuses du cerveau, ce qui permet de supprimer les crises ou d'en réduire la fréquence .

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

NOVO-OXCARBAZEPINE ne doit pas être utilisé en cas d'antécédents d'hypersensibilité (sensibilité inhabituelle se manifestant par une éruption cutanée ou tout autre signe d'allergie) à l'oxcarbazépine.

Antécédents d'hypersensibilité à toute autre substance énumérée dans la section « **Les ingrédients non médicinaux sont :** ».

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient actif des comprimés NOVO-OXCARBAZEPINE est l'oxcarbazépine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés NOVO-OXCARBAZEPINE contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C jaune n° 6, amidon, cellulose microcristalline, crospovidone, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylmethylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

NOVO-OXCARBAZEPINE est offert en comprimés de 150 mg, 300 mg et 600 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Points importants à mentionner à votre médecin AVANT d'utiliser NOVO-OXCARBAZEPINE :

- Vous avez déjà eu une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée ou tout autre signe d'allergie) à la carbamazépine ou à tout autre médicament. Si vous avez déjà fait une allergie à la carbamazépine, il y a 25 % à 30 % de risque que vous soyez allergique à NOVO-OXCARBAZEPINE.
- Vous souffrez d'une maladie rénale grave.

- Vous prenez des diurétiques (médicaments destinés à accroître la production d'urine afin de favoriser l'élimination d'eau et de sel par les reins).
- Vous souffrez d'une maladie cardiaque s'accompagnant d'essoufflement et d'enflure des pieds ou des jambes causée par une rétention de liquides.
- Votre taux de sodium sanguin est bas.
- Vous allaitez ou encore vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir au cours du traitement (**voir Précautions particulières en cas de grossesse ou d'allaitement**).
- Vous présentez des symptômes évocateurs de troubles du foie tels que nausées, vomissements, démangeaisons, jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux), douleurs abdominales.
- Vous prenez d'autres médicaments (**voir INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT — NOVO-OXCARBAZEPINE peut-il être pris avec d'autres médicaments?**).

Si l'un des énoncés ci-dessus illustre une situation que vous avez déjà connue, vous devez également le mentionner au médecin.

Si vous êtes une femme qui prend un contraceptif par voie orale (pilule anticonceptionnelle), NOVO-OXCARBAZEPINE peut rendre ce contraceptif inefficace. Par conséquent, afin de prévenir toute grossesse non désirée, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une autre méthode de contraception (ou une méthode additionnelle non hormonale) durant le traitement par NOVO-OXCARBAZEPINE. Toute hémorragie ou tacheture vaginales irrégulières doit être signalée au médecin immédiatement. Si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre médecin ou à un autre professionnel de la santé.

N'interrompez pas votre traitement sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Pour prévenir une aggravation soudaine de vos crises, ne cessez jamais le traitement brusquement.

NOVO-OXCARBAZEPINE perturbe-t-il la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner de la machinerie?

NOVO-OXCARBAZEPINE peut provoquer de la somnolence ou des étourdissements, surtout au début du traitement. Il est donc important que vous vérifiiez auprès de votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou utiliser de la machinerie.

Quelles précautions particulières doivent prendre les femmes enceintes ou les mères qui allaitent?

Il est important de maîtriser les crises d'épilepsie durant la grossesse. Toutefois, comme la prise d'antiépileptiques durant la grossesse peut nuire au bébé, il est important que vous mentionniez à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous comptez le devenir durant le traitement ou encore si vous allaitez. Le médecin pourra alors décider avec vous si NOVO-OXCARBAZEPINE vous convient, et il vous informera des bienfaits et des risques associés à son utilisation durant cette période.

Si vous êtes enceinte, ne mettez pas fin à votre traitement par NOVO-OXCARBAZEPINE sans en parler d'abord à votre médecin.

L'ingrédient actif de NOVO-OXCARBAZEPINE passe dans le lait maternel, ce qui risque d'entraîner des effets indésirables pour le nourrisson. NOVO-OXCARBAZEPINE ne doit donc pas être administré à la femme qui allaite.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre un médicament quelconque durant la grossesse ou l'allaitement, peu importe lequel.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

NOVO-OXCARBAZEPINE peut-il être pris avec d'autres médicaments ?

Avant de prendre un autre médicament avec NOVO-OXCARBAZEPINE, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. Cette mise en garde vaut autant pour les produits d'ordonnance que pour les médicaments en vente libre et concerne tout particulièrement les agents suivants :

- Contraceptifs oraux (pilule anticonceptionnelle) (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Autres antiépileptiques (p. ex., carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne).
- Antagonistes du calcium (p. ex., féléodipine), un type de médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension.
- Médicaments qui réduisent le taux de sodium dans le sang, p. ex. les diurétiques (médicaments destinés à accroître la production d'urine afin de favoriser l'élimination rénale d'eau et de sel).
- Médicaments qui agissent sur le système immunitaire (p. ex., la cyclosporine).

Quels sont les aliments et boissons à éviter?

L'alcool peut augmenter les effets sédatifs (c.-à-d. accroître la somnolence) de NOVO-OXCARBAZEPINE. Évitez autant que possible de consommer de l'alcool et demandez conseil à votre médecin à ce sujet.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez votre médicament exactement comme vous l'a recommandé le médecin ou le pharmacien.

À moins d'indications contraires de la part du médecin, NOVO-OXCARBAZEPINE doit être pris deux fois par jour, tous les jours, et à peu près à la même heure. En effet, en prenant NOVO-OXCARBAZEPINE à la même heure tous les jours, non seulement vous maîtriserez mieux votre épilepsie, mais vous éviterez ainsi d'oublier de prendre vos comprimés.

Chez l'adulte (y compris les personnes âgées), la dose de départ habituelle est de 600 mg de NOVO-OXCARBAZEPINE par jour. Vous pouvez donc prendre 1 comprimé de 300 mg deux fois par jour, ou 2 comprimés de 150 mg deux fois par jour. Cette dose peut être augmentée graduellement jusqu'à ce que les résultats soient optimaux, ce que l'on obtient généralement avec une dose variant entre 600 mg et 2 400 mg par jour.

La posologie demeure identique, même si un autre antiépileptique est pris en association avec NOVO-OXCARBAZEPINE.

Chez les patients atteints de maladie rénale (insuffisance rénale), la posologie initiale correspond à la moitié de la dose de départ habituelle.

Dans le cas des enfants, la posologie dépend du poids et sera calculée par le médecin. La dose de départ est de 8 à 10 mg/kg par jour, en deux prises fractionnées.

Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps votre enfant ou vous-même devez continuer à prendre NOVO-OXCARBAZEPINE. La durée du traitement est basée sur le type de crise et il peut être nécessaire de prendre le médicament pendant plusieurs années pour maîtriser les convulsions. Ne modifiez pas la posologie et n'interrompez pas le traitement par vous-même.

Surdosage :

Si vous avez pris beaucoup plus de comprimés que n'en a prescrit le médecin, appelez-le immédiatement ou encore communiquez avec l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Toutefois, s'il est l'heure de votre prochaine dose, laissez tomber la dose oubliée. Autrement dit, ne prenez pas deux doses à la fois, mais poursuivez plutôt votre traitement selon l'horaire habituel.

Si vous avez oublié plusieurs doses, communiquez avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme la plupart des médicaments, NOVO-OXCARBAZEPINE peut avoir des effets indésirables en plus de ses bienfaits. Ces effets indésirables surviennent habituellement au début du traitement et sont souvent bénins. Normalement, ils disparaissent avec le temps.

NOVO-OXCARBAZEPINE peut parfois causer une diminution du taux sanguin de sodium (hyponatrémie) accompagnée ou non de symptômes. Bien qu'il s'agisse d'un phénomène rare, si vous présentez des symptômes d'hyponatrémie (manque d'énergie,

confusion, spasmes musculaires ou aggravation notable des crises [voir **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE**]), mentionnez-le immédiatement au médecin. Le médecin veillera alors à vous surveiller de près.

En cas de réaction allergique, p. ex. une enflure des lèvres, des paupières, du visage, de la gorge ou de la bouche, une difficulté soudaine à respirer, de la fièvre accompagnée d'une enflure des ganglions lymphatiques, une réaction cutanée ou l'apparition de cloques, avertissez votre médecin immédiatement ou rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près. Si vous ne pouvez vous y rendre par vous-même, faites-vous conduire (**voir EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE**). Il est possible que votre médecin ait décidé de vous prescrire NOVO-OXCARBAZEPINE parce que vous êtes allergique à la carbamazépine ou à d'autres anticonvulsivants. Or, si vous êtes allergique à la carbamazépine, il y a 25 % à 30 % de risque que vous soyez également allergique à l'oxcarbazépine (NOVO-OXCARBAZEPINE).

Si vous éprouvez des symptômes évocateurs d'un trouble hématologique, p. ex. fatigue, essoufflement à l'effort, pâleur, maux de tête, frissons, étourdissements, infections fréquentes accompagnées de fièvre, mal de gorge, ulcères buccaux, tendance accrue aux saignements ou aux ecchymoses (bleus), saignements de nez, plaques rougeâtres ou violacées, ou taches inexplicables sur la peau, avertissez votre médecin sans tarder.

Si l'un des effets secondaires décrits ci-dessous se produit, mentionnez-le à votre médecin dès que possible, car vous pourriez avoir besoin de soins médicaux.

Effets courants (touchent de 1 à 10 personnes sur 100) : tremblements, problèmes de coordination musculaire, mouvements involontaires des yeux, sentiment d'anxiété et de nervosité, sentiment de dépression.

Effets très rares (touchent moins de 1 personne sur 10 000) : battements cardiaques irréguliers ou fréquence cardiaque très lente ou très rapide.

Si l'un des effets indésirables suivants vous inquiète, parlez-en à votre médecin :

Effets très courants (touchent 10 personnes ou plus sur 100) : fatigue, somnolence, maux de tête, étourdissements, nausées, vomissements, vision double.

Effets courants : faiblesse, troubles de mémoire, troubles de la concentration, apathie (indifférence), agitation, confusion, vue brouillée, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, acné, perte des cheveux, troubles de l'équilibre.

Effets très rares : NOVO-OXCARBAZEPINE a été associé à des cas d'hypertension et de carence en vitamine B₉ (acide folique). Les manifestations suivantes sont quelques-uns des signes de carence en vitamine B₉ : diarrhée, sentiment de dépression et signes de diminution des globules (voir le tableau ci-dessous).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien [†]
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Infections fréquentes accompagnées de fièvre, maux de gorge, ulcères buccaux (signes de diminution du nombre de globules blancs)		✓	
Très rare	<i>Réactions allergiques</i> Réactions allergiques Enflure des lèvres, des paupières, du visage, de la gorge ou du cou, accompagnée de difficulté à respirer, à parler ou à avaler (signes de réaction anaphylactique ou d'œdème de Quincke)			✓ [†]
	Éruptions cutanées, fièvre, enflure des ganglions lymphatiques, douleurs articulaires (signes de réaction d'hypersensibilité)			✓ [†]
	Formation de cloques sur la peau et(ou) sur la muqueuse des lèvres, des yeux, de la bouche, des conduits nasaux ou des organes génitaux (signes de réaction cutanée grave)			✓ [†]
	Érythème marbré siégeant principalement sur			✓ [†]

	le visage et pouvant être accompagné de fatigue, de fièvre, de nausées ou de perte d'appétit (signes de lupus érythémateux disséminé)			
	<i>Troubles hématologiques</i> Fatigue, essoufflement à l'effort, pâleur, maux de tête, frissons, étourdissements, infections fréquentes accompagnées de fièvre, mal de gorge, ulcères buccaux (signes de diminution du nombre de globules rouges)		✓	
	Tendance accrue aux saignements ou aux ecchymoses (bleus), saignements de nez, plaques rougeâtres ou violacées, ou des taches inexplicables sur la peau (signes de diminution du nombre de plaquettes sanguines)		✓	
	<i>Faible taux sanguin de sodium (hyponatrémie)</i> Manque d'énergie, confusion, spasmes musculaires ou aggravation notable des crises		✓	
Très rare	<i>Troubles du foie et du pancréas</i> Symptômes comprenant nausées, perte d'appétit, vomissements, accompagnés de démangeaisons, de douleurs abdominales hautes, de			✓ [†]

	jaunissement de la peau ou des yeux (signes d'hépatite)			
	Symptômes pseudogrippaux accompagnés de troubles hépatiques		✓	

[†] Si vous croyez être victime de l'un de ces effets secondaires, il est important que vous demandiez conseil à votre médecin immédiatement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de NOVO-OXCARBAZEPINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez vos comprimés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Les comprimés NOVO-OXCARBAZEPINE ne doivent pas être utilisés après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

N'utilisez pas ce produit si son emballage est endommagé ou semble avoir été manipulé.

Conservez NOVO-OXCARBAZEPINE hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

Téléphone sans frais : 866-234-2345
Télécopieur sans frais : 866-678-6789
Site Web : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier :
Bureau national de Canada Vigilance
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant le traitement des effets indésirables, communiquez avec votre médecin avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Novopharm Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 5005 (anglais);
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant au : druginfo@novopharm.com

Ce dépliant a été rédigé par :
Novopharm Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 29 mai 2008