

Monographie de produit

Pr_{pms}-CARBAMAZEPINE CR

(carbamazépine)

200 mg et 400 mg

Comprimés à libération contrôlée

Normes du fabricant

Anticonvulsivant

Soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau

Antimaniaque

PHARMASCIENCE INC.

6111 Avenue Royalmount, Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

Date de révision :

Le 15 octobre, 2012

Numéro de contrôle : 159096

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}pms-CARBAMAZEPINE CR

(carbamazépine)

200 mg et 400 mg

Comprimés à libération contrôlée

Normes du fabricant

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anticonvulsivant

Soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau

Antimaniaque

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

- A. **Épilepsie:** pms-CARBAMAZEPINE CR (carbamazépine) est indiqué comme anticonvulsivant administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants.

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

- B. **Névralgie du trijumeau:** pms-CARBAMAZEPINE CR est indiqué dans le soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau seulement durant les périodes d'exacerbation de la névralgie du trijumeau essentielle ou primaire (tic douloureux). On ne doit pas l'utiliser en prophylaxie durant les périodes de rémission. Chez certains patients, la

carbamazépine a soulagé la névralgie glosso-pharyngienne. Chez les patients qui ne répondent pas à pms-CARBAMAZEPINE CR ou qui auraient une sensibilité connue à ce médicament, on doit considérer l'utilisation d'autres traitements classiques.

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

On ne doit pas administrer pms-CARBAMAZEPINE CR (carbamazépine) aux patients dont l'anamnèse révèle une maladie hépatique, des antécédents d'aplasie médullaire ou de porphyrie hépatique (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive) ou une maladie du sang importante.

pms-CARBAMAZEPINE CR ne doit pas être administré immédiatement avant ou après un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou en même temps que cet agent (voir **Précautions, Interactions médicamenteuses**).

Jusqu'à ce que les résultats des études d'interactions médicamenteuses soient connus, l'administration concomitante de pms-CARBAMAZEPINE CR et de voriconazole est contre-indiquée. L'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) est au nombre des enzymes qui interviendraient dans le métabolisme du voriconazole. Conséquemment, l'administration conjointe de pms-CARBAMAZEPINE CR, un puissant inducteur du CYP3A4, pourrait amoindrir l'effet thérapeutique du voriconazole (**voir Précautions – Interactions médicamenteuses – Effets de pms-CARBAMAZEPINE CR sur les concentrations plasmatiques d'agents concomitants**).

pms-CARBAMAZEPINE CR ne doit pas être administré aux patients présentant un bloc cardiaque auriculoventriculaire (voir **Mode d'action et pharmacologie clinique et Précautions**).

Étant donné que pms-CARBAMAZEPINE CR présente une structure chimique ayant une grande similitude avec les composés tricycliques comme l'amitriptyline, la trimipramine, l'imipramine ou leurs analogues ou métabolites, on ne doit pas l'administrer aux patients qui présentent une hypersensibilité connue aux composés tricycliques, à la carbamazépine ou à l'un des ingrédients des comprimés (**voir Information pharmaceutique**).

Mises en garde

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

RÉACTIONS CUTANÉES : Syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : Des réactions cutanées graves et parfois mortelles, y compris l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées en association avec l'emploi de la carbamazépine. Selon les estimations, la fréquence de ces réactions varie de 1 à 6 cas par 10 000 nouveaux utilisateurs dans les pays de race blanche principalement, mais le risque serait quelque 10 fois plus élevé dans certains pays d'Asie (p.ex., Taiwan, Malaisie et Philippines).

Les allèles HLA (Human Leukocyte antigens)-A*3101 et HLA-B*1502 peuvent être des facteurs de risque de survenue de graves réactions cutanées dues au médicament. Des études à l'échelle du génome, menées de façon rétrospective auprès de populations japonaises et nord-européennes, ont permis de constater un lien entre les réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose exanthématique aiguë généralisée éruption cutanée maculopapulaire) associées à l'emploi de la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A*3101 chez ces patients. De même, des études ayant réuni de faibles échantillons de patients chinois d'ethnie Han ont mis en évidence un lien étroit entre le risque

d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle-HLA-B*1502, qui se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'Asie[‡]. Par conséquent, on recommande aux médecins d'envisager le dépistage par génotypage des allèles HLA*3101 et HLA-B*1502 dans les populations qui présentent une prédisposition génétique (voir Mise en garde, Ascendance et allèle du gène HLA-B). Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information, l'emploi de pms-CARBAMAZEPINE CR et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les porteurs des allèles HLA*3101 et HLA-B*1502 (voir Mise en garde, Ascendance et allèle du gène HLA-A; Mise en garde – Ascendance et allèle du gène HLA-B ainsi que Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B ci-après).

Traitement recommandé en cas de réaction cutanée : On doit cesser l'administration de pms-CARBAMAZEPINE CR au moindre signe d'éruption cutanée, sauf si le médicament n'est manifestement pas en cause. En présence de signes ou de symptômes évocateurs du syndrome de Stevens-Johnson ou d'une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, on ne doit pas reprendre l'administration de pms-CARBAMAZEPINE CR mais plutôt envisager un traitement de rechange. Il faut éviter l'emploi d'antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse chez les patients victimes d'une réaction cutanée grave pendant le traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR.

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

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

Ascendance et allèle du gène HLA-B

[‡] Les taux suivants donnent un aperçu de la prévalence de l'allèle HLA-B1502 dans diverses populations. Ainsi, la proportion des porteurs de l'allèle HLA-B1502 s'établit à plus de 15 % parmi les habitants de Hong Kong, de Thaïlande, de Malaisie et de certaines parties des Philippines, alors qu'elle est d'environ 10 % à Taiwan et de 4 % dans la Chine du Nord. Chez les habitants de l'Asie du Sud, y compris l'Inde, le taux de prévalence de l'allèle HLA-B1502 se situe à mi-chemin, entre 2 et 4 % en moyenne, mais peut se révéler supérieur dans certains groupes. L'allèle HLA-B1502 est présent chez < 1 % de la population du Japon et de la Corée, et pratiquement absent chez les personnes qui ne sont pas d'origine asiatique (p. ex., Blancs, Afro-Américains, Hispaniques et autochtones des États-Unis). Les taux de prévalence estimés ont leurs limites du fait de la grande variabilité observée à l'intérieur des groupes ethniques, de la difficulté de confirmer l'ascendance et de la probabilité de mixité.

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

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

Ascendance et allèle du gène HLA-B

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

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

Le dépistage par génotypage des allèle HLA-A*3101 et HLA-B*1502 a des limites importantes et ne doit jamais se substituer à la vigilance clinique et à une prise en charge adéquate du patient. De nombreux patients porteurs de l'allèle HLA-A*3101 et traités par la carbamazépine ne souffriront pas d'un syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, de pustulose exanthématique aiguë généralisée ni d'éruption cutanée maculopapulaire. En revanche, les patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-a*3101, quel que soit le groupe ethnique, peuvent tout de même présenter ces réactions indésirables graves. De même, nombreux sont les porteurs asiatiques de l'allèle HLA-B*1502 traités à l'aide de pms-CARBAMAZEPINE CR qui seront épargnés par le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, alors que des patients d'autres origines ethniques non porteurs de l'allèle ne le seront pas. Cette dernière éventualité est toutefois plus rare. Aucune étude n'a été menée sur le rôle d'autres facteurs tels la dose d'antiépileptiques, l'observance thérapeutique, la prise d'autres médicaments en parallèle, la présence d'affections concomitantes et le degré de surveillance dermatologique dans l'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la morbidité connexe.

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

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

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

Hypersensibilité

L'administration de pms-CARBAMAZEPINE CR peut déclencher des réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes, entre autres la peau, le foie (notamment les canaux biliaires intrahépatiques), les organes hématopoïétiques et le système lymphatique, soit de manière isolée ou généralisée (**voir Effets indésirables**).

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

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

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

Des réactions d'hypersensibilité croisée peuvent survenir entre la carbamazépine et la phénytoïne.

Grossesse et allaitement

Grossesse

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

Chez les femmes en âge de procréer, il faut autant que possible prescrire la carbamazépine en monothérapie, puisque l'incidence d'anomalies congénitales chez les enfants des mères qui ont pris plus d'un antiépileptique est plus élevée que chez celles qui ont pris un seul antiépileptique.

On doit administrer la dose efficace la plus faible qui soit et surveiller les concentrations plasmatiques.

Lorsqu'une patiente prenant pms-CARBAMAZEPINE CR tombe enceinte ou lorsqu'on doit amorcer un traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR au cours d'une grossesse, il faut peser les avantages éventuels du traitement par rapport aux risques que cela présente, plus particulièrement durant les trois premiers mois de la grossesse. Le traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR ne devrait pas être interrompu ou refusé aux patientes qui éprouvent des crises majeures, en raison des risques que présente l'état de mal épileptique accompagné d'hypoxie pour la mère et le fœtus.

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

Il n'existe pas de preuves concluantes à cet effet provenant d'études contrôlées portant sur la carbamazépine en monothérapie. Il faut donc discuter avec les patientes de l'éventualité

d'un risque accru de malformations et leur offrir la possibilité de faire un dépistage prénatal.

Pendant la grossesse, on ne doit pas interrompre un traitement antiépileptique efficace, puisqu'une aggravation de la maladie pourrait survenir au détriment de la mère et du fœtus.

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

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

Quelques cas de crises d'épilepsie et de dépression respiratoire chez le nourrisson ont été associés à l'emploi de carbamazépine en concomitance avec d'autres anticonvulsivants chez la mère. Des vomissements, de la diarrhée ou une diminution de l'alimentation chez le nouveau-né ont également été associés, dans quelques cas, à l'emploi de la carbamazépine chez la mère. Ces réactions peuvent être le reflet d'un syndrome de sevrage néonatal.

Allaitement

La carbamazépine passe dans le lait maternel dans une proportion de 25 à 60 % de la concentration plasmatique. Il n'existe pas de données sur l'effet à long terme de l'allaitement. Il faut donc peser les avantages de l'allaitement au sein par rapport aux risques pour le nourrisson. Si la mère qui prend de la carbamazépine allaite, on doit surveiller le nourrisson pour dépister toutes manifestations indésirables telles que somnolence ou réaction allergique cutanée.

À noter que la carbamazépine peut avoir un effet contraire sur la fiabilité des contraceptifs oraux (voir Précautions - Interactions médicamenteuses).

Fertilité

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

Précautions

Surveillance clinique des effets indésirables

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

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

Si l'on observe une faible numération ou une baisse des leucocytes ou des plaquettes durant le traitement, il faut faire des numérations globulaires et surveiller étroitement le patient. La leucopénie asymptomatique fluctuante non progressive que l'on observe n'exige généralement pas le retrait de pms-CARBAMAZEPINE CR. Cependant, il faut interrompre le traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR lorsque le patient présente une leucopénie progressive ou accompagnée de manifestations cliniques telles que fièvre ou mal de gorge, ce qui peut indiquer le début d'une dépression médullaire osseuse significative.

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

- (b) **Fonction hépatique :** Il faut établir des valeurs de base et effectuer des tests de la fonction hépatique périodiquement, plus particulièrement chez les personnes âgées et les patients qui ont des antécédents de maladie hépatique. On doit cesser d'administrer pms-CARBAMAZEPINE CR immédiatement en cas d'aggravation de la dysfonction hépatique ou de maladie hépatique active.
- (c) **Fonction rénale :** On doit effectuer des analyses d'urine complètes ainsi que des mesures de l'azote uréique sanguin avant le traitement et périodiquement par la suite.
- (d) **Examens ophtalmiques :** La carbamazépine a été associée à des altérations pathologiques de l'œil. On recommande de faire des examens périodiques du fond de l'œil au moyen d'une lampe à fente et d'une tonométrie.

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

Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie

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

Réactions cutanées

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

En plus d'être associé à de graves réactions indésirables cutanées (**voir Mises en garde**), l'allèle HLA-A*3101 a été lié à des réactions indésirables cutanées moins graves attribuables à l'emploi de la carbamazépine, et il pourrait être indicateur du risque de réactions tels le syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants et une éruption cutanée bénigne (maculopapulaire). Cependant, on n'a pas constaté que l'allèle HLA-B*1502 pouvait être indicateur du risque de survenue de ces réactions cutanées (**voir Mises en garde – Ascendance et allèle du gène HLA-A**).

Rétention urinaire et augmentation de la pression intraoculaire

En raison de l'action anticholinergique de la carbamazépine, on doit, si l'on ne peut faire autrement, prescrire ce médicament avec beaucoup de prudence chez les patients qui présentent une augmentation de la pression intraoculaire ou une rétention urinaire. Il faut surveiller ces patients de très près durant toute la période de traitement.

Troubles psychiatriques

En raison de la relation étroite qui existe entre la carbamazépine et les autres composés tricycliques, il est possible que la carbamazépine réveille une psychose latente ou provoque chez

les personnes âgées de l'agitation ou de la confusion, surtout si d'autres médicaments sont administrés en concomitance. On recommande aussi la prudence chez les patients qui présentent une dépendance à l'alcool.

Idées et comportement suicidaires :

Des idées et un comportement suicidaire ont été signalés chez des patients recevant des antiépileptiques, et ce, dans plusieurs indications.

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

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

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

Risque de suicide chez les patients atteints de trouble bipolaire :

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

symptômes) et les symptômes suicidaires, particulièrement au début d'un cycle de traitement ou lors de modifications de la posologie.

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

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

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

Patients atteints de troubles cardiovasculaires

On recommande la prudence dans l'administration de pms-CARBAMAZEPINE CR chez les patients dont l'anamnèse révèle une maladie coronarienne, une cardiopathie organique ou une insuffisance cardiaque congestive. Si l'on soupçonne une anomalie du système de la conduction, il faut obtenir un ECG avant d'administrer pms-CARBAMAZEPINE CR afin d'exclure les patients atteints de bloc auriculoventriculaire.

Conduite automobile et manœuvre de machines

Puisque la carbamazépine peut provoquer des étourdissements et de la somnolence, on doit prévenir les patients du danger que peut représenter la manœuvre de machines ou la conduite automobile.

Interactions médicamenteuses

L'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) est la principale enzyme responsable du métabolisme de la carbamazépine. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 peut accroître les concentrations plasmatiques de carbamazépine et entraîner des effets indésirables. Les agents dont on sait ou on s'attend qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de carbamazépine comprennent les suivants :

cimétidine, danazol, diltiazem, macrolides, érythromycine, troléandomycine, clarithromycine, fluoxétine, fluvoxamine, néfazodone, loratadine, terfénaire, isoniazide,

niacinamide, nicotinamide, propoxyphène, dérivés azolés (p. ex., kétoconazole, itraconazole, fluconazole), acétazolamide, vérapamil, jus de pamplemousse, inhibiteurs de la protéase, valproate[§].

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut accélérer le métabolisme de pms-CARBAMAZEPINE CR, ce qui risque d'abaisser les concentrations sériques de carbamazépine et l'effet thérapeutique. De même, l'interruption du traitement par un inducteur du CYP3A4 peut ralentir le métabolisme de la carbamazépine et faire augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Les agents dont on sait ou on s'attend qu'ils abaissent les concentrations plasmatiques de carbamazépine comprennent les suivants :

cisplatine, chlorhydrate de doxorubicine, felbamate[†], rifampine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, methsuximide, théophylline.

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

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

Effets de pms-CARBAMAZEPINE CR sur les concentrations plasmatiques d'agents concomitants

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

Analgésiques, agents anti-inflammatoires : buprenorphine, méthadone, paracétamol, phénazone (antipyrine), tramadol.

Antibiotiques : doxycycline.

Anticoagulants : anticoagulants oraux (warfarine, phenprocoumon, dicoumarol et acénocoumarol).

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

[†] Diminue les concentrations de carbamazépine et augmente celles du 10, 11-époxyde

Antidépresseurs : bupropion, citalopram, mianserin, néfazodone, sertraline, trazodone, antidépresseurs tricycliques (par exemple, imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine). pms-CARBAMAZEPINE CR ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Entre la dernière dose de l'IMAO et la première dose de pms-CARBAMAZEPINE CR, il faut laisser s'écouler un intervalle d'au moins 2 semaines ou aussi long que l'état clinique du patient le permet (voir **Contre-indications**).

Antiémétiques : aprépitant.

Antiépileptiques : oxcarbazépine, clobazam, clonazépam, éthosuximide, primidone, acide valproïque, felbamate, lamotrigine, zonisamide, tiagabine, topiramate. On a signalé que les concentrations plasmatiques de phénytoïne étaient augmentées ou réduites par la carbamazépine, et, dans de rares cas, que celles de la méphénytoïne avaient été augmentées.

Antifongiques : caspofongine, itraconazole, voriconazole (**voir Contre-indications**).

Anthelminthique : praziquantel, albendazole.

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

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

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

Anxiolytiques : alprazolam, midazolam.

Bronchodilatateurs ou médicaments antiasthmatiques : théophylline.

Contraceptifs : contraceptifs hormonaux.

Médicaments cardiovasculaires : inhibiteurs calciques (famille des dihydropyridines), par exemple, féléodipine, digoxine, disopyramide, quinidine, propranolol.

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

Médicaments employés pour traiter la dysfonction érectile : tadalafil.

Immunosuppresseurs : cyclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agents thyroïdiens : lévothyroxine.

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

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

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

Analgésiques, médicaments anti-inflammatoires : dextropropoxyphène, ibuprofène.

Androgènes : danazol.

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

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

Antiépileptiques : stiripentol, vigabatrine.

Antifongiques : dérivés azolés (itraconazole, kétoconazole, fluconazole, voriconazole).

Antihistaminiques : terfénadine, loratadine.

Antipsychotiques : loxapine, olanzapine, quétiapine.

Antituberculeux : isoniazide.

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

Inhibiteurs d'anhydrase carbonique : acétazolamide.

Médicaments cardiovasculaires : vérapamil, diltiazem.

Médicaments gastro-intestinaux : cimétidine, oméprazole.

Relaxants musculaires : oxybutynine, dantrolène.

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticlopidine.

Autres interactions : jus de pamplemousse, nicotinamide (augmente les concentrations plasmatiques de carbamazépine chez les enfants, mais seulement à de fortes doses chez les adultes).

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

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de la carbamazépine

La dose de pms-CARBAMAZEPINE CR pourrait devoir être ajustée lorsque ce médicament est utilisé en concomitance avec les substances décrites ci-après :

Antiépileptiques : felbamate (peut entraîner une diminution des concentrations sériques de carbamazépine conjointement avec une augmentation des taux de carbamazépine-époxyde, ainsi qu'une diminution des concentrations sériques de felbamate), methsuximide, oxcarbazépine, phénobarbitone, phensuximide, phénytoïne et fosphénytoïne, primidone, progabide et possiblement clonazépam, acide valproïque ou valpromide.

Antinéoplasiques : cisplatine ou doxorubicine.

Antituberculeux : rifampicine.

Bronchodilatateurs ou médicaments antiasthmatiques : théophylline, aminophylline.

Médicaments dermatologiques : isotrétinoïne.

Autres interactions : médicaments à base d'herbes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Associations commandant une attention particulière

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

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

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

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

L'administration concomitante de la carbamazépine et de certains diurétiques (hydrochlorothiazide, furosémide) peut donner lieu à une hyponatrémie symptomatique.

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

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

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

pms-CARBAMAZEPINE CR ne doit pas être administré conjointement avec des inhibiteurs de la MAO (**voir CONTRE-INDICATIONS**).

Renseignements destinés aux patients

Voir les Renseignements Destinés Aux Consommateurs.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents à la suite de l'administration de carbamazépine ont été des troubles du SNC (par exemple, somnolence, céphalées, manque d'équilibre en position debout, diplopie, étourdissements); des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), et des réactions allergiques cutanées. Ces manifestations n'apparaissent habituellement qu'en début de traitement, lorsque la dose initiale est trop élevée ou chez des patients âgés. Il est rare que leur importance exige l'arrêt du traitement par la carbamazépine, et une dose initiale faible peut souvent réduire au minimum ces réactions.

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

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

L'interruption soudaine du traitement par la carbamazépine peut précipiter les crises. Chez les patients épileptiques, on recommande d'effectuer le changement au nouvel antiépileptique sous couverture d'un médicament approprié (par exemple, diazépam ou phénytoïne par voie intraveineuse).

Les effets indésirables suivants ont été signalés (estimation de la fréquence : fréquents : ($\geq 1/10$); courants : ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu courants : ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rares : ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); cas isolés : ($< 1/10000$); fréquence inconnue :

Affections du système lymphatique ou sanguin

Fréquentes - leucopénie.

Courantes - éosinophilie, thrombocytopénie.

Rares - leucocytose, lymphadénopathie, carence en acide folique.

Cas isolés - agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, érythroblastopénie chronique acquise, anémie, anémie macrocytaire, anémie mégaloblastique, porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive, réticulocytose, purpura thrombocytopénique et anémie hémolytique possible. Dans quelques cas, ces réactions ont provoqué la mort.

Troubles hépatiques

Fréquentes - élévation du gamma-GT (imputable à l'induction enzymatique hépatique), habituellement non cliniquement significative.

Courantes - élévation de la phosphatase alcaline.

Peu courantes - élévation des transaminases.

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

Cas isolés - hépatite granulomateuse, insuffisance hépatique.

Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés

Fréquentes - eczéma allergique et éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, urticaire pouvant être sévère.

Peu courantes - dermatite exfoliative et érythrodermie.

Rares - lupus érythémateux aigu disséminé, prurit.

Cas isolés - syndrome de Stevens-Johnson[‡] érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), réactions de photosensibilité, érythème polymorphe et nodosités, modifications pigmentaires, purpura, acné, diaphorèse, alopecie, névrodermite et hirsutisme.
Fréquence inconnue : pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Troubles du système nerveux

Fréquentes - étourdissements, somnolence, ataxie et fatigue.

Courantes - augmentation des crises motrices (**voir Indications**), céphalées, diplopie, troubles de l'accommodation (par exemple, vision brouillée).

Peu courantes - mouvements involontaires anormaux (par exemple, tremblements, astérisis, dystonie, tics), nystagmus.

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

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

Cas isolés : perturbation du goût, syndrome malin des neuroleptiques.

Troubles cardiaques

Rares - troubles de la conduction (y compris un bloc cardiaque auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré), hypertension ou hypotension.

Cas isolés - bradycardie, arythmies, syndrome de Stokes-Adams chez les patients atteints de bloc atrio-ventriculaire, collapsus circulatoire, insuffisance cardiaque congestive, aggravation de cardiopathie coronarienne, thrombophlébite, thromboembolie (par exemple; embolie pulmonaire). Certaines de ces complications cardiovasculaires se sont soldées par un décès. L'infarctus du myocarde et les arythmies ont été signalés avec d'autres composés tricycliques.

Troubles psychiatriques

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

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

Troubles rénaux et urinaires

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

Troubles de l'appareil reproducteur

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

Troubles gastro-intestinaux

Fréquentes - nausées, vomissements.

Courantes – Sécheresse de la bouche et de la gorge.

Peu courantes - diarrhée, constipation.

Rares - douleur abdominale.

Cas isolés - glossite, stomatite, pancréatite.

Troubles de la vue

Cas isolés - opacité cristallinienne, conjonctivite, augmentation de la pression intraoculaire, changements rétinien.

Troubles auriculaires et labyrinthiques

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

Troubles endocriniens

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

Cas isolés – augmentation de prolactinémie, avec ou sans manifestations cliniques (par exemple, galactorrhée), gynécomastie, anomalies dans les tests de la fonction thyroïdienne : baisse de la L-thyroxine, (thyroxine libre, thyroxine, tri-iodothyronine) et hausse de la thyrostimuline sanguine, habituellement sans manifestations cliniques, troubles du métabolisme osseux (diminution du calcium plasmatique et du 25-hydroxycalciférol sanguin) se traduisant par des cas isolés d'ostéomalacie/ostéoporose; hypercholestérolémie, avec hausse du cholestérol HDL et des triglycérides.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Cas isolés - arthralgie, douleurs musculaires, spasmes musculaires.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

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

Troubles du système immunitaire

Rares - hypersensibilité multi-organique retardée accompagnée de fièvre, éruptions cutanées, vasculite, lymphadénopathie, pseudolymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie,

hépatosplénomégalie, anomalies dans les tests de la fonction hépatique et syndrome de disparition des canaux biliaires (destruction et disparition des canaux biliaires intrahépatiques), se présentant en associations diverses. D'autres organes peuvent aussi être touchés (poumons, reins, pancréas, myocarde, côlon).

Cas isolés - méningite aseptique accompagnée de myoclonie et d'éosinophilie périphérique; réaction anaphylactique, œdème angioneurotique.

Fréquence inconnue : éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux.

Épreuves de laboratoire

Cas isolés : hypogammaglobulinémie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

Symptômes du surdosage

Les signes et symptômes du surdosage se manifestent habituellement sur les systèmes nerveux central, cardiovasculaire et respiratoire.

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

Système respiratoire : Dépression respiratoire, œdème pulmonaire.

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

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

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

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

Traitement du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la carbamazépine.

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

Surveiller les signes vitaux et instituer un traitement symptomatique approprié. Contrôler les convulsions ou l'hyperirritabilité par l'administration parentérale de diazépam ou de barbituriques; ces agents peuvent toutefois provoquer une dépression respiratoire, surtout chez l'enfant. Pour maîtriser l'hypertonie musculaire, on peut utiliser le paraldéhyde sans causer de dépression respiratoire.

Si l'on emploie des barbituriques, il est recommandé d'avoir à la portée de la main des appareils de ventilation artificielle et de réanimation. Ne pas utiliser des barbituriques si le patient a pris des inhibiteurs de la monoamine oxydase, soit en quantité excessive, soit récemment (dans les deux semaines qui précèdent).

Traiter l'hyponatrémie en diminuant l'apport de liquides et en instaurant une perfusion lente et soignée de NaCl à 0,9 %. Ces mesures peuvent être utiles pour prévenir une lésion cérébrale.

Traiter l'état de choc (collapsus circulatoire) à l'aide de mesures de soutien, y compris des liquides intraveineux, de l'oxygène et des corticostéroïdes. Dans le cas d'une hypotension rebelle ne répondant pas aux mesures prises afin d'augmenter le volume plasmatique, on pourra administrer de la dopamine ou de la dobutamine par voie i.v.

On recommande une surveillance électrocardiographique, surtout chez les enfants, afin de dépister toute arythmie cardiaque ou tout trouble de la conduction.

On a recommandé une hémoperfusion sur charbon activé. On a signalé que la diurèse forcée, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont été utilisées sans succès.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Épilepsie (voir Indications)

pms-CARBAMAZEPINE CR (carbamazépine) peut être administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants. On recommande d'amorcer le traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR à une faible dose quotidienne et de l'augmenter graduellement. Adapter la posologie selon les besoins de chaque patient.

Prendre pms-CARBAMAZEPINE CR avec les repas dans la mesure du possible.

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

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Enfants de 6 à 12 ans

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

Traitement d'association

Si le médicament est ajouté au traitement par un autre anticonvulsivant, il faudra le faire progressivement tout en maintenant l'administration du premier ou en en réduisant la dose progressivement, sauf s'il s'agit de la phénytoïne dont la dose pourra, elle, être augmentée (**voir Précautions - Interactions médicamenteuses et Mises en gardes – Grossesse et allaitement**).

Névrалgie du trijumeau

La dose initiale quotidienne doit être faible; on recommande 200 mg par jour en 2 prises de 100 mg. On peut ensuite augmenter la dose quotidienne totale par paliers de 200 mg par jour jusqu'à ce que la douleur soit soulagée. Il suffit généralement de 200 à 800 mg par jour pour obtenir ce résultat, bien qu'une dose quotidienne pouvant atteindre 1 200 mg soit parfois nécessaire. Dès que le patient a éprouvé un soulagement soutenu de sa douleur, on doit essayer de réduire progressivement la dose jusqu'à la plus petite dose efficace possible. Étant donné que la névralgie du trijumeau se caractérise par des périodes de rémission, on doit tenter de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR à intervalles d'au plus trois mois, selon l'évolution clinique de chaque patient.

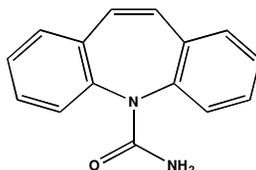
L'emploi prophylactique de la carbamazépine dans la névralgie du trijumeau n'est pas recommandé.

Manie et troubles bipolaires (maniaco-dépressifs)

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

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse



Carbamazépine

Nom chimique : 5H-dibenz[*b,f*] azepine-5-carboxamide

Formule moléculaire : $C_{15}H_{12}N_2O$

Poids moléculaire : 236,27 g/mol

Description : Poudre blanche à blanc cassé

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

Stabilité et conservation

Voir tableau ci-dessous.

Garder hors de la portée des enfants.

Présentation

Voir le tableau de la page suivante.

	Comprimé de pms-CARBAMAZEPINE CR à 200 mg	Comprimé de pms-CARBAMAZEPINE CR à 400 mg
Couleur	Chamois	Chamois
Forme	Oblong, biconvexe	Oblong, biconvexe
Inscription	« P » imprimé d'un côté et « CR/200 » de l'autre.	« P » imprimé d'un côté et « CR/400 » de l'autre.
Ingrédient médicinal	200 mg de carbamazépine	400 mg de carbamazépine
Ingrédients non médicinaux	Dispersion de polyacrylate 40 %, éthylcellulose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, talc épurée, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, méthylhydroxypropylcellulose, bioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, alcool éthylique (volatile).	
Format	Flacons de 100 et 500 pour la teneur de 200 mg Flacons de 100 pour la teneur de 400 mg	
Conditions d'entreposage	Garder ce médicament à la température ambiante (15 °C - 30 °C) : protéger de l'humidité.	

Études cliniques

Études de biodisponibilité comparative

Trois études de biodisponibilité de type croisé avec inversion du traitement ont été menées auprès de volontaires à jeun, non à jeun et à l'état d'équilibre dans le but d'établir la bioéquivalence entre pms-CARBAMAZEPINE CR et le produit de référence canadien, Tegretol® CR (Novartis Pharmaceutical Canada Inc.). L'étude à jeun a été menée auprès de 32 adultes sains de sexe masculin et l'étude non à jeun a été menée auprès de 30 adultes sains de sexe masculin. L'étude à jeun à l'état d'équilibre, quant à elle, impliquait 24 adultes sains de sexe masculin. Les résultats des trois études sont résumés dans les tableaux suivants :

TABLEAUX RÉSUMANT LE DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE ÉTUDE À DOSE UNIQUE DE TYPE CROISÉ AVEC INVERSION DU TRAITEMENT MENÉE AUPRÈS DE VOLONTAIRES À JEUN

Carbamazepine CR (1 x 400 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
---	--	--	--	--

Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (ng.hr/mL)	189815,88 195816,01 (25,6)	181625,30 187657,10 (25,1)	105	100 – 110
ASC ₀₋₇₂ (ng.hr/mL)	158590,19 162440,56 (22,5)	150433,49 155186,13 (24,2)	105	100 – 111
ASC _I (ng.hr/mL)	253321,80 265264,58 (31,5)	247282,71 264980,16 (37,8)	103	96 – 110
ASC _X (ng.hr/mL)	19323,69 19759,29 (21,3)	18285,72 18596,07 (18,8)	106	100 – 112
C _{max} (ng/mL)	3020,80 3087,07 (21,7)	3004,52 3068,52 (20,6)	101	96 – 106
T _{max} (h)**	29,00 (25,5)	28,88 (29,4)		
T _{1/2} (h)**	42,03 (25,3)	45,03 (39,7)		

* Comprimés pms-CARBAMAZEPINE CR à 400 mg, Pharmascience Inc.

[†] Comprimés TEGRETOL® CR à 400 mg, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (Québec, Canada). Achetés au Canada.

** Exprimée en tant que moyenne arithmétique (% CV)

**ÉTUDE À DOSE UNIQUE DE TYPE CROISÉ AVEC INVERSION DU TRAITEMENT
MENÉE AUPRÈS DE VOLONTAIRES NON À JEUN**

Carbamazepine CR (1 x 400 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (ng.hr/mL)	206185,17 208362,24 (14,7)	203079,29 204765,91 (13,1)	101	97 – 106
ASC ₀₋₇₂ (ng.hr/mL)	176208,82 177757,58 (13,5)	172446,90 173645,41 (11,9)	102	98-107
ASC _I (ng.hr/mL)	261434,69 267027,11 (20,9)	264073,14 268984,33 (20,0)	99	93 – 105
ASC _X (ng.hr/mL)	27552,95 27884,94 (16,5)	23368,35 23800,21 (19,2)	118	111 – 125
C _{max} (ng/mL)	3524,31 3548,13 (11,9)	3373,33 3403,67 (13,7)	104	100 – 109
T _{max} (h)**	18,67 (42,6)	24,00 (33,1)		
T _½ (h)**	38,82 (24,2)	40,77 (21,5)		

* Comprimés pms-CARBAMAZEPINE CR à 400 mg, Pharmascience Inc..

† Comprimés TEGRETOL[®] CR à 400 mg, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (Québec, Canada). Achetés au Canada.

** Exprimée en tant que moyenne arithmétique (% CV)

**ÉTUDE À DOSE UNIQUE DE TYPE CROISÉ AVEC INVERSION DU TRAITEMENT
MENÉE AUPRÈS DE VOLONTAIRES À JEUN À L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE**

Carbamazepine CR (1 x 400 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{tau} (ng.hr/mL)	120006,68 122337,12 (19,4)	119054,38 120613,84 (16,3)	100	98-103
C _{max} (ng/mL)	11253,01 11481,73 (19,6)	11073,73 11209,70 (15,6)	101	97-105
C _{min} (ng/mL)	8368,65 8577,68 (20,8)	8373,37 8514,57 (18,6)	100	92-108
Flux 1 (%)**	28,43 (44,3)	26,88 (38,5)		
Flux 2 (%)**	36,16 (68,7)	33,35 (58,6)		
T _{max} (h)**	4,63 (57,0)	4,17 (54,2)		

* Comprimés pms-CARBAMAZEPINE CR à 400 mg, Pharmascience Inc.

† Comprimés TEGRETOL[®] CR à 400 mg, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (Québec, Canada). Achetés au Canada.

** Exprimée en tant que moyenne arithmétique (% CV)

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

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

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

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

Comme c'est le cas avec d'autres composés tricycliques, la carbamazépine exerce une action anticholinergique modérée qui est la cause de certains de ses effets secondaires. Une tolérance envers l'action de la carbamazépine peut se manifester après quelques mois de traitement et il faut chercher à la dépister. La carbamazépine peut supprimer l'automatisme ventriculaire par son effet dépresseur de membrane qui ressemble à celui de la quinidine et de la procaïnamide, associé à la suppression de la dépolarisation de phase 4 de la fibre myocardique.

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

Pharmacocinétique clinique

L'absorption de la carbamazépine chez l'être humain est relativement lente. Après l'administration orale d'une dose unique de comprimés de carbamazépine, les concentrations plasmatiques maximales de carbamazépine inchangée sont atteintes en 4 à 24 heures. En ce qui concerne la quantité de carbamazépine absorbée, il n'existe pas de différence cliniquement significative entre les diverses formes posologiques. Quelle que soit la forme posologique de la carbamazépine à libération contrôlée, l'ingestion de nourriture n'exerce pas une influence significative sur le taux d'absorption du médicament et la quantité absorbée.

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

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

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

Seulement de 2 à 3 % de la dose, qu'elle soit administrée en une seule prise ou en plusieurs prises, est excrétée inchangée dans l'urine. Environ 30 % de la carbamazépine est éliminée par les reins après métabolisation en époxyde. Le métabolite principal de la carbamazépine, actif sur le plan pharmacologique, est le 10, 11-époxyde. En moyenne, la demi-vie d'élimination plasmatique de ce métabolite actif est d'environ 6 heures après l'administration orale de doses uniques de l'époxyde lui-même.

Chez l'être humain, le principal métabolite urinaire de la carbamazépine est le dérivé trans-diol qui provient du 10,11-époxyde; une petite quantité d'époxyde est transformée en 9-hydroxyméthyl-10-carbamoyl-acridan. Les autres produits importants de biotransformation comprennent divers composés monohydroxylés, de même que le N-glucuronide de carbamazépine produit par l'UGT2B7.

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

Pharmacologie

Administrées aux souris par voie orale, des doses de 100 mg/kg de carbamazépine ont protégé tous ces animaux contre les convulsions à la suite d'électrochocs (50 mA pendant 0,2 seconde) pour des périodes allant jusqu'à 5 heures. Chez les rats, des doses orales de 50 mg/kg ont augmenté le seuil épiléptogène de 88 %, et, à la dose de 100 mg/kg, la carbamazépine a

augmenté le seuil épiléptogène d'environ 130 %. Par ailleurs, l'administration de carbamazépine à des souris stimulées à la picrotoxine a produit des effets très minimes et n'a pas empêché les convulsions provoquées par le pentylène tétrazol.

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

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

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

Chez les animaux de laboratoire, la carbamazépine est rapidement absorbée et l'équilibre s'établit rapidement entre le sang et les tissus. Elle ne s'accumule pas dans les tissus, sauf dans le tissu adipeux. Chez le lapin, la carbamazépine est rapidement métabolisée et excrétée, de sorte que les taux sanguin et tissulaire sont très faibles après 24 heures. Environ 2 % seulement de la substance est excrétée inchangée dans l'urine.

Toxicologie

Toxicité aiguë

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

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

Toxicité subaiguë et chronique

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

Carcinogénèse et mutagenèse

La carbamazépine administrée à des rats Sprague-Dawley pendant 2 ans dans leur alimentation à des doses de 25, 75 et 250 mg/kg/jour a causé une augmentation, en relation avec la dose, de la fréquence des tumeurs hépatocellulaires chez les femelles et des adénomes cellulaires interstitiels bénins dans les testicules des mâles. La carbamazépine doit donc être considérée comme carcinogène chez les rats Sprague-Dawley. Des études de la mutagénicité bactérienne et mammifère portant sur la carbamazépine ont donné des résultats négatifs. La signification de ces constatations relatives à l'utilisation de la carbamazépine chez l'être humain reste inconnue pour le moment.

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

Chez le chien, l'examen macroscopique a révélé une coloration anormale grise ou brunâtre de la vessie à 100 et 200 mg/kg/jour dans une étude de 3 mois, et à toutes les doses (50, 100 et 150 mg/kg/jour) dans une étude d'un an. À l'examen histologique, on a découvert un pigment brunâtre dans les macrophages de la sous-muqueuse. On considère que ce pigment est un métabolite non toxique et qu'il n'est pas dû à la présence de mélanine ou d'éléments argentaffines. Chez un chien, on a constaté une atteinte hépatique minime après 12 mois.

Études sur la reproduction

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

Dans des études de la reproduction chez le rat, on a observé des anomalies bilatérales des côtes chez 2 des petits à des doses de 250 mg/kg et des fentes palatines et des pieds bots chez 4

animaux à des doses de 650 mg/kg. Deux de ces derniers étaient aussi anophtalmiques. Chez la souris et le rat, la carbamazépine administrée par voie parentérale cause une fréquence faible mais néanmoins définitive d'anomalies, y compris anencéphalie, anophtalmie, fente palatine et queue rudimentaire ou absente. Dans une étude chez la souris, la carbamazépine (40 - 240 mg/kg par jour par voie orale) a causé des anomalies (principalement dilatation des ventricules cérébraux) chez 4,7 % des fœtus exposés en comparaison à 1,3 % des animaux témoins.

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

Bibliographie

Monographie ^{Pr}Tegretol[®], Novartis Pharmaceuticals Canada inc., Date de révision : Le 21, décembre 2011. Numéro de contrôle : 150136.

Publications cliniques – Épilepsie

AMA Drug Evaluations: Anticonvulsants.
American Medical Assoc., Chicago, Illinois, 1983: 295-328.

Beerman B et al.
Advanced heart block aggravated by carbamazepine.
Br. Heart J., 1975 : 37 :688-691.

Besser R. et al.
Slow-Release Carbamazepine in the Treatment of Epilepsy. 2. A comparison of the 24-hour plasma levels in response to two different formulations.
Akt. Neurol., 1985; 12: 75-77. Traduction.

Bertilsson L
Clinical pharmacokinetics of carbamazepine.
Clin. Pharmacokinet, 1978; 3: 128-143.

Blomberg JH et al.
Treatment of epilepsy with Tegretol[®].
Lakartidningen, 1970; 67(38): 4305-4311. Traduction.

Faigle JW et Feldmann KF.
Carbamazepine : Biotransformation.
In : Woodbury, D.M. et al. (édit.) : Antiepileptic Drugs, (Raven Press, New York 1982) : 2^e éd. : 483-495.

Gerardin A et al.
Henriksen O. et al.
How to Use Carbamazepine. In : Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics.
Ed Morselli PL et al. (Raven Press, New York) 1983; 237-243.

Hoppener RJ et al.
Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. Epilepsia, 1980; 21: 341-350.

Houben PFM et al.
Anticonvulsant drugs and folic acid in young mentally retarded epileptic patients.
Epilepsia 1971; 12(3): 235-247.

Hunter J et al.
Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants.
Br Med J 1971; 4: 202-204.

Hvidberg EF et Dam M.
Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants.
Clin Pharmacokinet, 1976; 1: 161-188.

Janz D et Schmidt D.
Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives.
Lancet 1974; 1: 1113.

Krämer G et al.
Slow-Release Carbamazepine in the Treatment of Epilepsy. 1. Comparisons of the 24-hour plasma levels during treatment with conventional and slow-release carbamazepine formulations.
Akt Neurol 1985; 12: 70-74. Traduction.

Kramer G et al.
Slow-Release Carbamazepine : Kinetic and Therapeutic Aspects.
Psycho 1985; 11: 441-442. Traduction.

Krüger HJ.
Carbamazepine in the Treatment of Epilepsy - Follow-up studies over a period of 9 years.
Med Welt 1972; 23(24): 896. Traduction.

Laengner H et Detering K.
Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives.
Lancet 1974; 2: 600.

Levy RH et al.
Pharmacokinetics of Carbamazepine in normal man.
Clin Pharmacol Ther 1975; 17: 657-668.

Livingston SI
Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence.
Charles C. Thomas, Publisher, 1972.

Mattson RH et al.

Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonico-clonic seizures.

N Engl J Med 1985; 313(3): 145-151.

Mikati MA et Browne TR.

Comparative efficacy of antiepileptic drugs.

Clin Neuropharmacol (É.-U.) 1988; 11(2): 130-140.

Miville J.

Le Tégrétol[®] dans l'épilepsie.

Vie Médi Can Fr 1972; 1: 1080-1083.

Morselli PL et al.

Pharmacokinetic studies with carbamazepine in epileptic patients.

In : Birkmayer W. (Ed.) "Epileptic seizures-behaviour-pain", H. Huber Publisher Bern/Stuttgart/Vienna 1975; 141-150.

Morselli PL et Frigerio A.

Metabolism and pharmacokinetics of carbamazepine.

Drug Metab Rev 1975; 4(1): 93-113.

Morselli PL et al.

Bioavailability of two carbamazepine preparations during chronic administration to epileptic patients. Epilepsia (É.-U.) 1975; 16: 759-764

Morselli PL et Franco-Morselli R.

Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in adults.

Pharmacol Ther 1980; 10: 65-101.

Namoli A.

Prolonged Treatment with Carbamazepine (TEGRETOL[®]) of the Convulsions and Mental Abnormalities of Epilepsy. Riv Neurol 1972; XLII, fasc. 1. Traduction.

Ramsay RE et al.

A double-blind study comparing carbamazepine with phenytoin as initial seizure therapy in adults. N Engl J Med 1983; 33: 904-910.

Rodin EA et al.

The effects of carbamazepine on Patients with Psychomotor Epilepsy: Results of a double blind study. Epilepsia 1974; 15: 547-561.

Sillanpää M.

Carbamazepine. Pharmacology and Clinical Uses.

Acta Neurol Scand 1981; 64(Suppl. 88): 1-202.

Singh A. et Sazena B.

Carbamazepine and Diphenylhydantoin in the Treatment of Grand Mal Epilepsy - A Comparative Clinical Trial. Sixth International Symposium on Epilepsy, Bruxelles, Belgique, 1974.

Tomson T.

Interdosage fluctuations in plasma carbamazepine concentration determine intermittent side effects. Arch Neurol 1984; 41: 830-834.

Troupin AS et al.

Carbamazepine as an anticonvulsant : A Pilot Study.

Neurology 1974; 24: 863-869.

Wada JA et al.

Pharmacokinetic comparison of tablet and suspension dosage forms of carbamazepine.

Epilepsia 1978; 19(3): 251-255.

Wulfsohn M.

Carbamazepine (Tegretol®) in the Long-Term Treatment of Grand Mal Epilepsy.

South Afr Med J 1972; 46: 1091.

Tegretol® in Epilepsy: Report of an international clinical symposium held at the Royal Garden Hotel, Londres, 1972. C.A.S. Wink (édit.). Manchester, C. Nicholls & Co. Ltd., 1972; 140.

Publications cliniques – Névralgie du Trijumeau

Arieff AJ et al.

Tegretol® in trigeminal neuralgia. Pilot study.

Trans Am Neurol Ass 1966; 91: 186.

Carnaille H et al.

Étude statistique de près de 700 cas de facialgies traitées par le Tégrétol.

Acta Neurol Belg 1966; 66: 175-196.

Graham JG et al.

Treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine, a follow-up study.

Br Med J 1966; 1: 210-211.

Heathfield KWG et al.
Treatment of trigeminal neuralgia with Tegretol®.
Br Med. J., 1966; 1: 481.

Killian JM.
Tegretol® in trigeminal neuralgia with special reference to hematopoietic side effects.
Headache 1969; 9: 58-63.

Lloyd-Smith DL et al.
A long-term low-dosage study of carbamazepine in trigeminal neuralgia.
Headache 1969; 9: 64-72.

Marotta JT.
A long-term study in trigeminal neuralgia.
Headache 1969; 9: 83.

Murphy JP.
Tegretol® (carbamazepine): A new and effective medical treatment of trigeminal neuralgia,
with a note concerning its use in the syndrome of thalamic hyperpathia.
Med Ann DC 1966; 35: 658.

Nicol CF.
A four year double blind study of Tegretol® in Facial Pain.
Headache 1969; 9: 54-57.

Raskind B.
Trigeminal neuralgia. Definitive treatment of 46 patients.
Int Surg 1966; 46: 5-11.

Rasmussen P et al.
Tegretol® in the treatment of trigeminal neuralgia. A controlled study of 48 patients. Proc. III
Int. Cong. Neurol. Surg., Copenhagen, 1965, Excerpta Med. Int. Cong., 1965; 110(761) :
93(224).

Sachdev KK et Lloyd-Smith DL.
The use and limitations of carbamazepine in trigeminal neuralgia.
Can Med Assoc J 1967; 97: 235.

Publications cliniques – Manie

Ballenger JC et Post RM
Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment.
Am J Psychiatry 1980; 137: 782-790.

Brown A et al.
Carbamazepine compared to haloperidol in acute mania.
Int Clin Psychopharmacol 1989; 4: 229-238.

Chou JC-Y.
Recent advances in treatment of acute mania.
J Clin Psychopharmacol 1991; 11: 3-21.

Grossi E et al.
Carbamazepine vs chlorpromazine in mania: A double-blind trial.
In: Emrich HM, Okuma T and Müller AA (Eds). Anticonvulsants in affective disorders. Excerpta medica, Amsterdam 1984; 177-187.

Klein E et al.
Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses.
Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 165-170.

Kramlinger KG et Post RM
Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania.
Acta Psychiatr Scand 1989; 79: 378-385.

Lenzi A et al.
Use of Carbamazepine in acute psychosis: A controlled study.
J Int Med Res 1986; 14: 78-84.

Lerer B et al.
Carbamazepine versus lithium in mania: A double-blind study.
J Clin Psychiat 1987; 48(3): 89-93.

Lusznat RM et al.
Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania.
Br J Psychiatry 1988; 153: 198-204.

Möller HJ et al.
Double-blind evaluation of the antimanic properties of carbamazepine as comedication to haloperidol. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1989; 13: 127-136.

Okuma T et al.
Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: A double-blind controlled study. Psychopharmacology 1979; 66: 211-217.

Placidi GF et al.
The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: A randomised, double-blind 3-year trial in 83 patients.
J Clin Psychiatry 1986; 47: 490-494.

Post RM et al.
Correlates of antimanic response to carbamazepine.
Psychiatry Res 1987; 21: 71-83.

Post RM.
Non-lithium treatment for bipolar disorder.
J Clin Psychiatry 1990; 51(8) (Suppl. 9-16).

Stoll KD et al.
Carbamazepine vs haloperidol in manic syndromes.
In: Shagass C (ed). Biological Psychiatry 1985. Elsevier Science, Amsterdam 1986; 332-334.

Autres références

CHUNG WH et al.
Medical Genetics: a Marker for Stevens-Johnson Syndrome
Nature 2004; 428 (6982): 486

HUNG SI et al.
Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions.
Pharmacogenetics and Genomics 2006; 16 (4): 297-306

LONJOU C et al.
A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters.
The Pharmacogenomics Journal 2006; 6 (4): 265-268

MAN CB et al.
Association between HLA-B1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese.
Epilepsia 2007; 48 (5): 1015-1018.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr pms-CARBAMAZEPINE CR
(Comprimés de carbamazépine, normes du fabricant)**

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 pms-CARBAMAZEPINE CR 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 pms-CARBAMAZEPINE CR. 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 :

pms-CARBAMAZEPINE CR vous a été prescrit par votre médecin :

- pour réduire le nombre de vos crises épileptiques;
- pour soulager la douleur provoquée par la névralgie du trijumeau;
- pour traiter votre manie aiguë ou votre trouble bipolaire.

Les effets de ce médicament :

pms-CARBAMAZEPINE CR est un médicament qui appartient à la classe des anticonvulsivants et qui sert à traiter l'épilepsie. pms-CARBAMAZEPINE CR est également utilisé dans le traitement de la douleur associée à la névralgie du trijumeau, ainsi que dans le traitement de la manie.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de pms-CARBAMAZEPINE CR ou si vous ne savez pas pourquoi on vous l'a prescrit, veuillez consulter votre médecin.

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

Vous ne devriez pas prendre pms-CARBAMAZEPINE CR si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la carbamazépine ou à l'un des ingrédients de pms-CARBAMAZEPINE CR (voir la section **Les ingrédients non médicinaux importants** sont). Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin. Ne prenez pas pms-CARBAMAZEPINE CR si :
 - vous êtes allergique à d'autres composés tricycliques comme l'amitriptyline, la trimipramine et l'imipramine;
 - vous souffrez d'une maladie cardiaque grave (bloc cardiaque)
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous avez des antécédents de dépression de la moelle osseuse;

- vous avez des antécédents de maladie sanguine grave;
- vous présentez un trouble de la production de la porphyrine, un pigment qui joue un rôle important dans la fonction hépatique et dans la formation du sang (trouble également appelé *porphyrie hépatique*);
- vous prenez également des médicaments appartenant à un groupe particulier d'antidépresseurs appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO);
- vous prenez aussi du voriconazole (Vfend) pour traiter une infection;
- pms-CARBAMAZEPINE CR ne doit pas être utilisé pour soulager les douleurs légères au visage ni les maux de tête.

Si l'une des situations décrites ci-dessus s'applique à vous, **informez-en votre médecin avant de prendre pms-CARBAMAZEPINE CR.**

L'ingrédient médicinal est :

La carbamazépine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

: dispersion de polyacrylate 40%, éthylcellulose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, talc épurée, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, méthylhydroxypropylcellulose, bioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 200 mg et 400 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Sang : Des effets indésirables graves touchant le nombre de cellules sanguines, quoique peu fréquents et rarement mortels, ont été signalés au cours de l'administration de carbamazépine. On a également observé d'autres effets secondaires, notamment : faible nombre de globules blancs, dépression de la moelle osseuse, hépatite et signes d'insuffisance hépatique tels que la jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux). Informez votre médecin sans tarder si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes. Votre médecin doit exercer une surveillance étroite, assortie de fréquents examens de laboratoire, pendant toute la durée du traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR afin de dépister aussitôt que possible tout signe d'anomalies du sang. Votre médecin doit mettre fin à votre traitement par MYLAN CARBAMAZEPINE CR à la moindre manifestation de dépression de la moelle osseuse.**
- **Peau : Des réactions cutanées graves et parfois mortelles appelées *érythrodermie bulleuse avec***

épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson ont été signalées en association avec l'emploi de la carbamazépine. D'autres réactions cutanées, telles que les éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'éruption cutanée maculopapulaire, ont également été signalées. Bien qu'elles soient rares, les formes graves d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux et de pustulose exanthématique aiguë généralisée peuvent également entraîner la mort. Étant donné que, dans certains cas, ces réactions cutanées sont attribuables à des facteurs génétiques, votre médecin pourrait vous recommander de subir une analyse sanguine pour établir si vous faites partie de la population à risque. Si vous avez une réaction cutanée grave, telle qu'une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des vésicules sur les lèvres, les yeux, autour de la bouche, ou une desquamation de la peau (peau qui pèle) s'accompagnant de fièvre, informez-en immédiatement votre médecin. Ce dernier pourra déterminer si cette réaction est liée à la prise de pms-CARBAMAZEPINE CR et si c'est le cas, il mettra fin au traitement.

- **Cancer** : Des études de toxicité à long terme chez les rats ont révélé un risque d'apparition d'un cancer associé à l'administration de la carbamazépine. Avant de prendre pms-CARBAMAZEPINE CR, discutez avec votre médecin des bienfaits et des risques possibles du traitement dans votre cas.

AVANT de prendre pms-CARBAMAZEPINE CR, il y a des points importants que vous devez signaler à votre médecin ou à votre pharmacien :

- Votre état de santé, surtout si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du foie, des reins, du cœur ou du sang (y compris les maladies causées par d'autres médicaments).
- Si vous présentez des antécédents personnels ou familiaux de troubles osseux ou si vous prenez des antiépileptiques (tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'excarbazépine, le lamotrigine, le valproate de sodium et la carbamazépine) durant une période prolongée.
- Les allergies dont vous souffrez, particulièrement si vous avez déjà présenté une sensibilité inhabituelle (éruption cutanée ou autre signe d'allergie) à l'oxcarbazépine ou à tout autre médicament que vous devez prendre en raison de votre état de santé. Il est important de noter que si vous êtes allergique à la carbamazépine, la probabilité que vous présentiez une

réaction allergique à l'oxcarbazépine est d'environ 1 sur 4 (25 %).

- Si vous êtes enceinte.
- Si vous prévoyez de tomber enceinte, pesez les avantages éventuels du traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR par rapport aux risques qu'il présente avec votre médecin. L'évaluation des effets du traitement durant les trois premiers mois de grossesse est particulièrement importante. Votre médecin pourrait vous recommander de prendre de l'acide folique avant et pendant votre grossesse ainsi que de la vitamine K au cours des dernières semaines de grossesse.
- Si vous êtes une femme prenant un contraceptif hormonal (pilule anticonceptionnelle), pms-CARBAMAZEPINE CR pourrait rendre ce contraceptif inefficace. Par conséquent, vous devez employer un autre moyen de contraception non hormonal en plus ou en remplacement de votre contraceptif hormonal durant votre traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR. Cette mesure devrait contribuer à prévenir toute grossesse non désirée. Si vous présentez des saignements vaginaux irréguliers ou des tachetures (*spotting*), informez-en immédiatement votre médecin. Si vous avez des questions à ce sujet, consultez un médecin ou un autre professionnel de la santé.
- Si vous allaitez; on sait que la carbamazépine passe dans le lait maternel. Vous devez peser les bienfaits de l'allaitement par rapport aux risques qu'il pourrait entraîner pour le nourrisson avec votre médecin.
- pms-CARBAMAZEPINE CR peut avoir un effet sur la fertilité masculine ou causer une anomalie des spermatozoïdes.
- Les autres médicaments (avec ou sans ordonnance) que vous prenez.
- La quantité d'alcool que vous consommez habituellement.
- Si vous souffrez de glaucome (pression élevée dans l'œil).
- Si vous avez de la difficulté à uriner (rétention urinaire).
- Si votre médecin vous a mentionné que vous souffrez de troubles mentaux, d'un trouble mental appelé *psychose*, qui peut s'accompagner de confusion ou d'agitation ou si vous avez déjà songé au suicide.

Si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous, **consultez votre médecin.**

- Si vous êtes aux prises avec une réaction allergique, telle que de la fièvre accompagnée d'une enflure des ganglions, d'une éruption cutanée ou de la formation de cloques ou de vésicules sur la peau, informez-en immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus près (voir la section **Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires**).

- Si vous faites plus de crises d'épilepsie que d'habitude, informez-en immédiatement votre médecin.
- Si vous éprouvez des effets secondaires, tels que de la somnolence, des maux de tête, une perte d'équilibre, une vision double, des étourdissements, des nausées ou des vomissements, consultez votre médecin.
- Si, à n'importe quel moment, vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie. Un petit nombre de patients traités par des antiépileptiques ont signalé des idées et un comportement suicidaires. Si cela devait vous arriver, ou si vous observez de tels signes chez une personne à votre charge, consultez immédiatement le médecin traitant. Le patient doit alors faire l'objet d'une surveillance étroite. **Le traitement ne doit pas être interrompu sans l'approbation du médecin traitant.**

On recommande de faire des examens périodiques des yeux durant le traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR.

Ne pas conduire de véhicule ou manœuvrer des machines à moins d'avoir la certitude que pms-CARBAMAZEPINE CR ne cause pas de somnolence ou des étourdissements et n'affecte pas votre vigilance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament d'ordonnance, un médicament en vente libre ou des produits naturels. Il est très important de le mentionner, car de nombreux médicaments peuvent interagir avec pms-CARBAMAZEPINE CR.

Votre dose pourrait devoir être modifiée ou vous pourriez devoir cesser la prise d'un des autres médicaments.

Chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal (pilule anticonceptionnelle) et pms-CARBAMAZEPINE CR, une irrégularité des règles peut se produire. Comme votre contraceptif hormonal pourrait perdre de son efficacité, vous devez envisager d'utiliser d'autres moyens de contraception.

- Ne consommez pas d'alcool durant le traitement par pms-CARBAMAZEPINE CR.
- Ne consommez pas de pamplemousse ni de jus de pamplemousse, car l'effet de pms-CARBAMAZEPINE CR pourrait s'en trouver amplifié. D'autres jus de fruits, tels que le jus d'orange ou de pomme, n'ont pas cet effet.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient. Il est très important de prendre pms-CARBAMAZEPINE CR selon les directives de votre médecin.

- Ne jamais augmenter ou diminuer la dose recommandée de pms-CARBAMAZEPINE CR que vous prenez sauf si votre médecin vous en avise.
- Si vous prenez pms-CARBAMAZEPINE CR, **n'interrompez pas soudainement votre traitement** sans d'abord consulter votre médecin. Ce dernier vous indiquera si vous pouvez cesser de prendre votre médicament et, le cas échéant, à quel moment le faire.
- Les comprimés pms-CARBAMAZEPINE CR doivent être avalés entiers avec un peu de liquide, pendant ou après les repas.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

La dose initiale est de 100 à 200 mg, 1 ou 2 fois par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient. Suivez toujours les directives de votre médecin.

Enfants de 6 à 12 ans

La dose initiale est de 100 mg le premier jour, administrée en plusieurs prises. Le médecin déterminera la dose qui convient le mieux à l'enfant. Suivez toujours les directives du médecin.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre pms-CARBAMAZEPINE CR, prenez votre dose dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas celle que vous avez oubliée et continuez votre traitement tel qu'il a été prescrit. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

pms-CARBAMAZEPINE CR peut causer des effets secondaires chez certains patients. Ces effets, qui sont souvent d'intensité légère, surviennent surtout au début du traitement et disparaissent graduellement après quelques jours de traitement.

Consultez votre médecin dès que possible si vous présentez un des effets secondaires ci-dessous, étant

donné que votre état pourrait nécessiter des soins médicaux :

diminution de la densité minérale osseuse pouvant entraîner l'affaiblissement et la fragilité des os.

Effets fréquents : perte de coordination musculaire, réactions cutanées allergiques, enflure des chevilles, des pieds ou des mollets (œdème), augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie, vision, trouble, vision double.

Effets peu fréquents : tremblements, mouvements involontaires du corps.

Effets rares : modification du comportement, confusion, faiblesse, démangeaisons des yeux accompagnées de rougeur et d'enflure (conjonctivite), sensation de pression ou de douleur dans l'œil (signes d'une pression accrue dans l'œil), spasmes musculaires, mouvements involontaires des yeux, démangeaisons, enflure des ganglions, agitation ou hostilité (particulièrement chez les personnes âgées), évanouissement, difficulté à parler ou trouble de l'élocution, dépression accompagnée d'agitation, de nervosité ou d'autres modifications de l'humeur ou de l'état mental, hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas), tintement ou autres sons inexpliqués dans les oreilles, baisse de l'ouïe, difficulté à respirer, douleur dans la poitrine, pouls rapide ou inhabituellement lent, engourdissement, picotements dans les mains et les pieds, besoin fréquent d'uriner, réduction soudaine de la quantité d'urine, perturbation du goût, sécrétion inhabituelle de lait par les seins, augmentation du volume des seins chez l'homme, enflure ou rougeur le long d'une veine, extrêmement sensible au toucher, une sensation souvent douloureuse (thrombophlébite), sensibilité accrue de la peau au soleil.

Les effets secondaires ci-dessous ne nécessitent habituellement aucun traitement médical. Cependant, consultez votre médecin si un ou plusieurs de ces symptômes persistent au-delà de quelques jours ou vous incommode beaucoup.

Effets fréquents : vomissements, nausées, étourdissements, somnolence, perte d'équilibre, prise de poids, maux de tête, sécheresse de la bouche.

Effets moins fréquents : constipation, diarrhée.

Effets rares : douleur abdominale, douleur articulaire ou musculaire, transpiration accrue, perte d'appétit, perte de cheveux, croissance excessive de poils sur le corps et le visage, troubles sexuels, infertilité chez l'homme, rougeur ou douleur à la langue, ulcères dans la bouche, altération de la pigmentation de la peau, acné.

L'emploi prolongé d'antiépileptiques, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'excarbazépine, le lamotrigine et le valproate de sodium, est associé à un risque de

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<i>Signes d'un manque de globules blancs</i> (fièvre, mal de gorge, éruption cutanée, ulcères dans la bouche, enflure des ganglions ou résistance moindre aux infections).	√		
	<i>Pensées ou comportements suicidaires</i> (pensées, plans et actions ayant pour but de vous faire du mal ou de vous enlever la vie)		√	
Rare	<i>Signes de lupus érythémateux aigu disséminé</i> (formation de plaques rouges, principalement sur le visage, pouvant s'accompagner de fatigue, de fièvre, de nausées ou d'une perte d'appétit).	√		
	<i>Signes d'œdème angioneurotique et d'une réaction allergique grave</i> (enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, malaise ou sensation d'oppression dans la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience.)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	<i>Signes d'une réaction cutanée grave</i> (éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de cloques ou de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation [peau qui pèle], accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux ou de douleur dans certaines parties du corps).			√
	<i>Signes d'hépatite</i> (jaunissement du blanc des yeux ou de la peau)		√	
	<i>Signes de méningite</i> (fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur du cou et hypersensibilité à la lumière vive)			√
	<i>Signes de pancréatite</i> (douleur vive dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements ou perte d'appétit).	√		
	Réduction marquée du débit urinaire en raison de troubles rénaux ou présence de sang dans les urines	√		
	<i>Signes de porphyrie ou d'hépatite</i> (urines foncées)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Signes d'un manque de toutes les cellules sanguines (fatigue, mal de tête, essoufflement à l'effort, étourdissements, teint pale, infections fréquentes entraînant de la fièvre, des frissons, des maux de gorge ou des ulcères dans la bouche, prédisposition accrue aux saignements et aux ecchymoses [bleus], saignements de nez)	√		
Signes du syndrome malin des neuroleptiques (raideurs musculaires, forte fièvre, altération de la conscience, hypertension [haute pression], salivation excessive)			√
Fréquence cardiaque irrégulière ou douleur dans la poitrine	√		
Altération de la conscience ou évanouissement		√	
Symptômes pouvant être causés par un faible taux de sodium dans le sang (léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation importante des crises d'épilepsie)	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de pms-

CARBAMAZEPINE CR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Garder ce médicament entre 15° C et 30°C. Protéger de l'humidité, par exemple, dans la salle de bain où vous prenez souvent des douches.
- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

-
- en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
 - par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
 - en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
 - par courriel : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Pharmascience inc.
 Montréal Québec
 H4P 2T4

Dernière révision : 15 octobre 2012.