

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Sandoz Oxcarbazepine

Comprimés d'oxcarbazépine

150 mg, 300 mg et 600 mg

Antiépileptique

Sandoz Canada Inc.
145, Jules-Léger
Boucherville, Québec
J4B 7K8

Date de préparation :
5 janvier 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 211929

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	33
SURDOSAGE.....	37
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
CONSERVATION ET STABILITÉ	40
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
ESSAIS CLINIQUES	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	49
TOXICOLOGIE	51
RÉFÉRENCES	63
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	66

Pr **Sandoz Oxcarbazépine**

Comprimés d'oxcarbazépine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés, 150 mg, 300 mg et 600 mg	silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, hypromellose, crospovidone, stéarate de magnésium, macrogol 8000, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune et/ou noir et/ou rouge.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

Enfants (de 6 à 16 ans) : Sandoz Oxcarbazépine est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint dans les crises partielles chez l'enfant épileptique âgé de 6 à 16 ans.

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

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité connue à l'oxcarbazépine, à l'acétate d'eslicarbazépine ou à l'un des composants de Sandoz Oxcarbazépine. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, Composition et Conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

SYSTÈME SANGUIN : Au cours de l'administration d'oxcarbazépine, des effets indésirables graves, quoique peu fréquents, ont été signalés (très rares cas d'agranulocytose et d'anémie aplasique). Des cas de leucopénie, de thrombocytopénie, ou 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 Sandoz Oxcarbazépine 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 Sandoz Oxcarbazépine à la moindre manifestation de dépression médullaire osseuse importante (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

RÉACTIONS CUTANÉES : 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 d'oxcarbazépine.

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

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

l'emploi de Sandoz Oxcarbazépine 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. Cela dit, on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander le dépistage de l'allèle HLA-A*3101 chez les patients, avant d'amorcer le traitement par l'oxcarbazépine (voir *MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 Sandoz Oxcarbazépine 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 Sandoz Oxcarbazépine 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 l'oxcarbazépine.

Réactions dermatologiques graves

Des réactions dermatologiques graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'érythème polymorphe, des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux, et la pustulose exanthématique généralisée aiguë ont été rapportées tant chez des enfants que chez des adultes en association avec l'emploi d'oxcarbazépine. Le délai médian de survenue de ces réactions était de 19 jours. Ces réactions cutanées graves peuvent menacer le pronostic vital. Certains patients ont dû être hospitalisés et, dans de très rares cas, sont décédés. Des cas de récurrence ont également été signalés lors de la reprise du traitement par l'oxcarbazépine.

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

Ascendance et allèle du gène HLA-B

Des études ayant réuni de faibles échantillons de patients chinois d'ethnie Han traités par la carbamazépine ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle héréditaire HLA-B*1502 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

l'oxcarbazépine 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 Sandoz Oxcarbazépine 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, à moins que les bienfaits éventuels l'emportent clairement sur les risques. Le dépistage n'est généralement pas recommandé chez les patients des populations dans lesquelles la prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est faible ou chez les utilisateurs actuels d'oxcarbazépine, étant donné que le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse se limite principalement aux quelques premiers mois de traitement, sans égard à l'état de porteur ou non de l'allèle HLA-B*1502.

Ascendance et allèle du gène HLA-A

La présence de l'allèle de HLA-A*3101 peut constituer un facteur de risque de développement de réactions cutanées indésirables, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, les éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'éruption cutanée maculopapulaire.

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

La présence de l'allèle HLA-A*3101 est associée à un risque accru de réactions cutanées indésirables provoquées par la carbamazépine, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, les éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux ou la pustulose exanthématique aiguë généralisée et des éruptions cutanées maculopapulaires moins sévères. Cela dit, on ne dispose pas de données suffisantes sur les patients traités par l'oxcarbazépine pour recommander le dépistage de l'allèle HLA-A*3101 avant d'amorcer le traitement par Sandoz Oxcarbazépine. Qui plus est, le dépistage n'est généralement pas recommandé chez les patients qui reçoivent déjà l'oxcarbazépine, 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.

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

Le dépistage par génotypage des allèles HLA-B*1502 et HLA-A*3101 a des limites importantes et ne doit jamais se substituer à la vigilance clinique et à une prise en charge adéquates du patient. De nombreux patients asiatiques porteurs de l'allèle HLA-B*1502 traités par l'oxcarbazépine ne souffriront pas d'un syndrome de Stevens-Johnson ni d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, et ces réactions peuvent se produire, bien que rarement, chez des patients non porteurs de l'allèle HLA-B*1502 de quelque origine ethnique que ce soit. De même, de nombreux patients porteurs de l'allèle HLA-A*3101 et traités par l'oxcarbazépine ne développeront pas le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée ou une éruption cutanée maculopapulaire, et des patients non porteurs de l'allèle HLA-A*3101 de quelque origine ethnique que ce soit peuvent développer ces réactions cutanées indésirables graves. Le rôle d'autres facteurs possibles de développement de ces réactions cutanées indésirables graves et la morbidité qui en découle, tels que la dose d'antiépileptiques, l'observance thérapeutique, les médicaments pris en concomitance, les comorbidités et le niveau de surveillance dermatologique n'ont pas été étudiés.

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 l'oxcarbazépine. Il est bon d'en tenir compte avant de décider de soumettre à un dépistage génétique un patient à risque actuellement sous l'oxcarbazépine.

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

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

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type I (immédiate), y compris des éruptions cutanées, du prurit, de l'urticaire, un œdème de Quincke et des cas d'anaphylaxie, ont été signalées après la commercialisation du produit. Des cas d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke touchant le larynx, la glotte, les lèvres et les paupières ont été rapportés chez des patients après qu'ils aient pris une première dose d'oxcarbazépine ou les doses subséquentes. Le taux d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke signalé en association avec l'oxcarbazépine, dont on convient généralement qu'il est sous-estimé compte tenu de la sous-déclaration des cas, ne dépasse pas les valeurs estimées pour la fréquence historique. En effet, on estime que, dans la population générale, la fréquence

historique des formes graves d'anaphylaxie varie de 50 à 300 cas par million d'années-personnes, que la prévalence à vie de l'anaphylaxie va de 0,05 % à 2,0 % et que celle de l'œdème de Quincke se chiffre entre 0,05 % et 1 %. Si un patient manifeste ces réactions après un traitement par Sandoz Oxcarbazepine, il faut mettre un terme à l'administration de ce médicament et entreprendre un autre traitement en remplacement.

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

Les patients qui ont connu des réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine devraient être informés que Sandoz Oxcarbazepine provoquera le même type de réaction chez environ 25 à 30 % d'entre eux. C'est pourquoi il convient de leur poser des questions précises sur la prise antérieure de carbamazépine. Les patients présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à la carbamazépine devraient normalement être traités par Sandoz Oxcarbazepine uniquement si les bienfaits éventuels du traitement justifient les risques qui y sont associés. Des réactions d'hypersensibilité peuvent également survenir chez des patients n'ayant pas d'antécédents d'hypersensibilité à la carbamazépine. L'apparition de signes ou de symptômes d'hypersensibilité commande généralement l'interruption immédiate du traitement par Sandoz Oxcarbazepine.

Hypersensibilité multi-organique

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

Carcinogénèse et mutagénèse

Dans le cadre d'études d'une durée de deux ans sur le pouvoir carcinogène, on a administré de

l'oxcarbazépine par voie orale à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg/jour chez les souris, et 250 mg/kg chez les rats. On a également administré son métabolite pharmacologiquement actif, l'hydroxy-10 oxcarbazépine (MHD), par voie orale à des rats à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour. Les résultats ont révélé une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence des tumeurs hépatiques suivantes : hépatocarcinomes chez la rate (oxcarbazépine à raison de 25 mg/kg/jour), hépatoadénomes chez la souris (oxcarbazépine à raison de 70 mg/kg/jour) et l'un ou l'autre chez les mâles recevant 600 mg/kg/jour et les femelles recevant plus de 250 mg/kg/jour de MHD. On a pu observer une élévation marginale de l'incidence des tumeurs bénignes interstitielles à cellules de Leydig chez les rats recevant 250 mg/kg/jour de MHD ainsi qu'une augmentation de l'incidence des agrégats de cellules granuleuses ou des tumeurs du col de l'utérus et du vagin chez les rates recevant 75 mg/kg/jour de MHD.

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

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

Cardiovasculaire

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

Troubles osseux

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

Dépendance/tolérance

Interruption de l'administration d'antiépileptiques

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

Risques de pharmacodépendance et de toxicomanie

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

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

Endocrinien/métabolisme

Hyponatrémie

Une hyponatrémie significative sur le plan clinique (natrémie < 125 mmol/L) peut apparaître pendant le traitement par l'oxcarbazépine. Dans les 14 essais contrôlés réalisés sur l'épilepsie, 2,5 % des patients traités par l'oxcarbazépine (soit 38/1524) ont présenté une natrémie inférieure à 125 mmol/L à un moment ou à un autre durant le traitement, alors que ce pourcentage était nul chez les patients recevant le placebo ou le traitement actif de référence (carbamazépine et phénobarbital dans les essais où l'oxcarbazépine était substituée en monothérapie ou comme traitement d'appoint, ou phénytoïne et valproate dans les essais sur un premier traitement en monothérapie). Une hyponatrémie significative sur le plan clinique survenait généralement au cours des trois premiers mois de traitement par l'oxcarbazépine. Cela dit, des cas de natrémie inférieure à 125 mmol/L ont été observés plus de un an après le début du traitement. La plupart des patients qui ont connu une hyponatrémie ne présentaient pas de symptômes, mais, comme les patients qui participaient aux essais cliniques étaient soumis à un suivi fréquent, certains d'entre eux ont vu leur dose d'oxcarbazépine réduite, leur traitement interrompu ou leur consommation de liquides limitée. Par contre, on ne sait pas si ces interventions ont permis de prévenir l'apparition d'événements plus graves. On a signalé des cas d'hyponatrémie symptomatique après la commercialisation du produit. Dans les essais cliniques, les patients dont le traitement par l'oxcarbazépine était interrompu en raison d'une hyponatrémie ont généralement vu leur concentration sérique de sodium se normaliser en quelques jours, sans qu'il soit nécessaire d'instaurer un autre traitement.

Il faut mesurer les concentrations sériques de sodium avant d'entreprendre un traitement par l'oxcarbazépine chez les patients présentant une affection rénale secondaire à une hyponatrémie ou recevant d'autres médicaments connus pour réduire la natrémie (par exemple, des diurétiques ou des médicaments associés à une sécrétion inappropriée de vasopressine). Par la suite, il

convient de mesurer les concentrations sériques de sodium après environ deux semaines, puis à intervalles mensuels au cours des trois premiers mois du traitement, ou selon ce que commande l'état du patient. Ces facteurs de risque touchent particulièrement dans le cas des personnes âgées. Lorsqu'on amorce l'administration d'hyponatrémiants chez les patients traités par l'oxcarbazépine, le dosage des concentrations sériques de sodium doit se faire selon le même protocole. Si des symptômes évocateurs d'une hyponatrémie (p. ex., nausées, malaise, céphalées, léthargie, confusion ou obnubilation) se manifestent pendant le traitement par l'oxcarbazépine, il faut envisager de mesurer les concentrations sériques de sodium. Chez d'autres patients, la mesure de ces dernières peut faire partie des épreuves de laboratoire courantes.

Hypothyroïdie

Des diminutions de la TT₄ et/ou de la FT₄ (thyroxine totale et/ou libre, respectivement), habituellement sans variation de la T₃ ou de la TSH, ont été signalées chez des enfants et chez des adultes au cours de traitements à court ou à long terme par l'oxcarbazépine (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation*). Bien que des patients présentant une diminution de la T₄ attribuable à l'administration d'oxcarbazépine demeurent en euthyroïdie, certains patients affichent des symptômes d'hypothyroïdie. On a constaté que l'abandon du traitement par l'oxcarbazépine est associé au retour à la normale du taux de T₄.

On doit envisager de recourir à l'évaluation du taux d'hormone thyroïdienne chez les patients traités par l'oxcarbazépine, particulièrement chez les enfants, en raison du risque d'hypothyroïdie infraclinique ou clinique et d'effets indésirables à long terme sur la croissance associé à une variation du taux d'hormone thyroïdienne non détectée.

Hématologique

De très rares cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique et de pancytopenie ont été observées chez des patients traités par l'oxcarbazépine après la commercialisation de ce dernier (voir *EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation*).

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

De très rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été signalés. L'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique (nausées et vomissements, anorexie, prurit, douleur dans le quadrant supérieur droit, etc.) commande une évaluation immédiate de la fonction hépatique. En présence d'une anomalie de la fonction hépatique significative sur le plan clinique, le traitement par Sandoz Oxcarbazepine doit être interrompu sans délai. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Sandoz Oxcarbazepine à des patients atteints

d'insuffisance hépatique grave (voir *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières*).

Neurologique

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

Adultes

Dans un essai d'envergure à doses fixes, l'oxcarbazépine a été ajouté au traitement antiépileptique existant (comportant l'administration d'au plus trois antiépileptiques en concomitance). Conformément au protocole, la dose des antiépileptiques pris en concomitance ne pouvait être réduite pendant l'ajout d'oxcarbazépine, la réduction de la dose d'oxcarbazépine n'était pas permise si une intolérance se manifestait, et les patients étaient retirés de l'essai s'ils ne pouvaient tolérer les doses d'entretien cibles les plus élevées. Au total, 65 % des patients ont été retirés de l'essai parce qu'ils ne pouvaient tolérer la dose de 2400 mg/jour d'oxcarbazépine s'étant ajoutée aux antiépileptiques qu'ils prenaient déjà. Les effets indésirables observés dans cet essai étaient principalement associés au SNC, et le risque d'abandon était proportionnel à la dose.

Toujours dans le cadre de cet essai, 7,1 % des patients traités par l'oxcarbazépine et 4 % des patients recevant un placebo ont présenté un effet indésirable d'ordre cognitif. Le risque d'abandon attribuable à ce type d'effet était environ 6,5 fois supérieur dans le groupe traité par l'oxcarbazépine que dans le groupe placebo. En outre, 26 % des patients traités par l'oxcarbazépine et 12 % des patients recevant un placebo ont manifesté de la somnolence. Le risque d'abandon imputable à cette dernière était environ 10 fois supérieur dans le groupe traité par l'oxcarbazépine que dans le groupe placebo. Finalement, 28,7 % des patients traités par l'oxcarbazépine et 6,4 % des patients du groupe placebo ont présenté de l'ataxie ou des troubles de la démarche. Le risque d'abandon associé à ces effets était environ sept fois plus élevé dans le cas de l'oxcarbazépine que dans celui du placebo.

Dans un essai contrôlé par placebo portant sur l'administration en monothérapie de 2400 mg/jour d'oxcarbazépine, aucun patient, quel que soit le groupe auquel il appartenait, n'a abandonné le traitement à double insu en raison d'effets indésirables d'ordre cognitif, de somnolence, d'ataxie ou de troubles de la démarche.

Dans les deux essais de substitution en monothérapie visant à comparer deux doses d'oxcarbazépine (2400 et 300 mg/jour), 1,1 % des patients du premier groupe ont abandonné le traitement à double insu en raison de somnolence ou d'effets indésirables d'ordre cognitif comparativement à 0 % dans le groupe ayant reçu 300 mg/jour. Dans ces essais, on ne relève aucun abandon attribuable à l'ataxie ou à des troubles de la démarche.

Enfants

Une étude a été menée chez des enfants qui présentaient des crises d'épilepsie partielle inadéquatement maîtrisées. On a ajouté l'oxcarbazépine à leur traitement anticonvulsivant (jusqu'à 2 anticonvulsivants en concomitance). En vertu du protocole de l'étude, la posologie des anticonvulsivants concomitants ne pouvaient être réduite lorsque l'oxcarbazépine était ajoutée. On a augmenté graduellement la dose d'oxcarbazépine jusqu'à l'atteinte d'une dose cible variant de 30 à 46 mg/kg (doses fixes établies en fonction du poids des patients).

Des effets indésirables touchant la fonction cognitive sont survenus chez 5,8 % des patients traités par l'oxcarbazépine (le trouble de concentration étant l'effet indésirable le plus fréquent, 4 patients sur 138) ainsi que chez 3,1 % des patients ayant reçu le placebo. En outre, 34,8 % des patients traités par l'oxcarbazépine et 14,0 % de ceux qui ont reçu le placebo ont ressenti de la somnolence. (Aucun patient n'a abandonné le traitement en raison de somnolence ou d'un effet indésirable touchant la fonction cognitive.) Enfin, 23,2 % des patients traités par l'oxcarbazépine et 7,0 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté de l'ataxie ou des troubles de la démarche. Deux patients (1,4 %) traités par l'oxcarbazépine et 1 patient (0,8 %) ayant reçu le placebo ont abandonné le traitement en raison d'ataxie ou de troubles de la démarche.

Conduite automobile et manœuvre de machines

Des effets indésirables tels les étourdissements, la somnolence, l'ataxie, la diplopie, la vision trouble, les troubles de la vue, l'hyponatrémie et la baisse du niveau de conscience ont été signalés chez des patients traités par l'oxcarbazépine, particulièrement au début du traitement ou à la suite de l'ajustement de la dose (plus fréquemment au cours de la phase d'augmentation de la dose). Les patients doivent donc faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou qu'ils opèrent de la machinerie.

Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie

L'emploi d'oxcarbazépine a été associé à un risque d'aggravation des crises d'épilepsie, particulièrement chez l'enfant, bien qu'il puisse également toucher l'adulte. En cas d'aggravation des crises d'épilepsie, on doit mettre fin au traitement par Sandoz Oxcarbazépine.

Psychiatrique

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 % 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.

Rénal

En présence d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la demi-vie d'élimination du MHD est prolongée, et l'ASC double (voir *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières*). Chez ces patients, l'administration d'oxcarbazépine doit donc être entreprise à la moitié de la dose initiale habituelle. La dose peut ensuite être augmentée, au besoin, à un rythme plus lent que d'habitude jusqu'à l'obtention de la réponse clinique escomptée (voir *PHARMACOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations relatives à la posologie*).

Fonction sexuelle/reproduction

On ne dispose d'aucune donnée sur la fécondité chez l'être humain. Chez les rats des deux sexes, l'administration par voie orale de doses d'oxcarbazépine ou de MHD pouvant atteindre 150 et 450 mg/kg/jour, respectivement, n'a eu aucun effet sur la fécondité. Cependant, chez les femelles, la dose de MHD la plus élevée a été associée à une perturbation du cycle œstral et à une réduction du nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables.

Populations particulières

Femmes enceintes

On sait que la progéniture des mères épileptiques est plus sujette à présenter des troubles du développement, y compris des malformations. Des données issues d'un petit nombre de grossesses indiquent que l'oxcarbazépine peut entraîner de graves anomalies congénitales lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Les malformations congénitales le plus fréquemment associées au traitement par l'oxcarbazépine sont la communication interventriculaire, la communication interauriculoventriculaire, la fente palatine accompagnée d'un bec-de-lièvre, le syndrome de Down, la dysplasie de la hanche (unilatérale et bilatérale), la sclérose tubéreuse et la malformation congénitale des oreilles.

En tenant compte de ces données :

- Si la patiente tombe enceinte, ou a l'intention de tomber enceinte, pendant qu'elle prend l'oxcarbazépine, ou s'il faut administrer l'oxcarbazépine pendant la grossesse, il faut soigneusement évaluer les bienfaits éventuels du médicament par rapport aux risques, surtout au cours des trois premiers mois de grossesse.
- L'usage veut que les femmes en âge de procréer soient traitées, dans la mesure du possible, au moyen d'un seul antiépileptique, car la fréquence d'anomalies congénitales est plus élevée chez les bébés nés de femmes traitées par plusieurs antiépileptiques que chez celles qui reçoivent un antiépileptique en monothérapie.
- Chez ces patientes, il faut administrer la dose efficace la plus faible possible et surveiller les concentrations plasmatiques.
- Il est également important d'aviser les patientes de la possibilité d'un risque accru de malformations et de leur donner l'occasion de subir un test de dépistage prénatal.
- Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace ne devrait pas être interrompu étant donné qu'une aggravation de la maladie aura des effets nuisibles à la fois pour la mère et pour le fœtus.

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

En raison de modifications physiologiques survenant durant la grossesse, les taux plasmatiques du métabolite actif de l'oxcarbazépine, l'hydroxy-10 oxcarbazépine (MHD), peuvent graduellement diminuer tout au long de la grossesse. On recommande de surveiller attentivement la réponse clinique chez les femmes traitées par Sandoz Oxcarbazepine durant la grossesse, et on doit envisager d'évaluer les variations des taux plasmatiques de MHD afin d'assurer la maîtrise adéquate des crises d'épilepsie tout au long de la grossesse (voir *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION* et *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). Il pourrait être également recommandé de surveiller le taux plasmatique de MHD après l'accouchement, particulièrement si la dose du médicament a été augmentée durant la grossesse, afin de réduire au

minimum le risque d'effets indésirables liés au taux plasmatique du médicament.

Nouveau-né

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

Femmes aptes à procréer et méthodes de contraception

L'oxcarbazépine peut rendre inefficaces les contraceptifs oraux renfermant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (voir *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). Les femmes aptes à procréer doivent être avisées d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (non hormonale, de préférence).

Femmes qui allaitent

L'oxcarbazépine et son métabolite actif (le MHD) passent tous deux dans le lait maternel humain. Il a été établi que le rapport entre la concentration dans le lait et la concentration plasmatique est de 0,5 dans les deux cas. Étant donné que l'on ne connaît pas les risques d'effets indésirables graves associés à Sandoz Oxcarbazépine chez les nourrissons allaités, le médicament ne doit pas être administré à la femme qui allaite.

Enfants (6 – 16 ans)

Sandoz Oxcarbazépine est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint dans les crises partielles chez les patients âgés de six à seize ans. L'oxcarbazépine a été administré à quelque 623 patients âgés de 3 à 17 ans (dont 185 ont été traités en monothérapie) dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, et à environ 615 patients âgés de 3 à 17 ans dans d'autres essais (voir *RÉACTIONS INDÉSIRABLES* pour obtenir une description des effets indésirables associés à l'emploi d'oxcarbazépine dans ce groupe de patients).

Personnes âgées (> 65 ans)

Au total, 52 patients de plus de 65 ans ont participé aux essais cliniques contrôlés, et 565 patients de plus de 65 ans, aux autres essais. L'administration d'une dose unique (300 mg) ou de doses multiples (600 mg/jour) d'oxcarbazépine à des volontaires âgés (de 60 à 82 ans) s'est traduite par des concentrations plasmatiques maximales et une ASC de MHD de 30 % à 60 % supérieures par rapport aux résultats obtenus chez des volontaires plus jeunes (de 18 à 32 ans). Une comparaison entre les volontaires jeunes et âgés révèle que la différence était attribuable à la réduction de la clairance de la créatinine associée à l'âge (voir *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations relatives à la posologie*).

Surveillance et essais de laboratoire

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

Les résultats de laboratoire obtenus dans le cadre des essais cliniques laissent croire que l'emploi d'oxcarbazépine est associé à une diminution de la concentration de thyroxine (T₄), mais qu'il n'entraîne aucune variation de la concentration de triiodo-3,5,3' thyronine (T₃) et de thyrotropine (TSH). On doit envisager de recourir à l'évaluation du taux d'hormone thyroïdienne chez les patients traités par l'oxcarbazépine, particulièrement chez les enfants, en raison du risque d'hypothyroïdie infraclinique ou clinique et d'effets indésirables sur la croissance associé à une variation du taux d'hormone thyroïdienne non détectée (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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

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

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

Environ 23 % des 1537 patients adultes ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent invoqués étaient les suivants : étourdissements (6,4 %), diplopie (5,9 %), ataxie (5,2 %), vomissements (5,1 %), nausées (4,9 %), somnolence (3,8 %), céphalées (2,9 %), fatigue (2,1 %), troubles de la vision (2,1 %), tremblements (1,6 %), troubles de la démarche (1,7 %), éruption cutanée (1,4 %) et hyponatrémie (1,0 %).

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

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

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

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

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

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

Fréquence des effets indésirables dans les essais cliniques contrôlés : Les prescripteurs doivent comprendre que les nombres présentés aux tableaux 1, 2, 3, 4 et 5 ne peuvent être utilisés pour prédire la fréquence des effets indésirables chez leurs propres patients, étant donné que les caractéristiques des patients et d'autres facteurs ne seront pas nécessairement les mêmes que dans les essais cliniques. De la même façon, ces données ne peuvent faire l'objet d'une comparaison directe avec les fréquences obtenues dans d'autres essais cliniques, puisque les traitements, leur emploi et les investigateurs diffèrent. Un examen de ces données peut toutefois donner au prescripteur un point de référence à partir duquel apprécier la contribution relative du médicament et de facteurs non pharmacologiques aux effets indésirables dans les études de cohorte.

Essais cliniques contrôlés sur le traitement d'appoint et la monothérapie chez des adultes ayant déjà pris des antiépileptiques : Le tableau 1 présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement chez au moins 2 % des patients adultes atteints d'épilepsie ayant reçu l'oxcarbazépine ou un placebo comme traitement d'appoint. Ces manifestations étaient plus nombreuses chez les patients traités par l'oxcarbazépine, quelle que soit la dose. Le tableau 2

dresse la liste des signes et symptômes apparus pendant le traitement chez des patients qui étaient passés d'un autre antiépileptique à l'oxcarbazépine à dose élevée ou faible (300 mg). Soulignons que les patients qui ont abandonné certains essais sur la monothérapie pendant la phase préliminaire d'évaluation de la tolérabilité ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans un essai clinique contrôlé sur l'administration d'oxcarbazépine comme traitement d'appoint chez des adultes (effets observés chez au moins 2 % des patients traités à l'aide de 2400 mg/jour d'oxcarbazépine, avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo)

Appareil ou système / Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)			
	OXC 600 N = 163 %	OXC 1200 N = 171 %	OXC 2400 N = 126 %	Placebo N = 166 %
Organisme entier				
Fatigue	15	12	15	7
Asthénie	6	3	6	5
Œdème des jambes	2	1	2	1
Gain pondéral	1	2	2	1
Sensation anormale	0	1	2	0
Système cardiovasculaire				
Hypotension	0	1	2	0
Appareil digestif				
Nausées	15	25	29	10
Vomissements	13	25	36	5
Douleur abdominale	10	13	11	5
Diarrhée	5	6	7	6
Dyspepsie	5	5	6	2
Constipation	2	2	6	4
Gastrite	2	1	2	1
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hyponatrémie	3	1	2	1

Appareil ou système / Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)			
	OXC 600 N = 163 %	OXC 1200 N = 171 %	OXC 2400 N = 126 %	Placebo N = 166 %
Appareil locomoteur				
Faiblesse musculaire	1	2	2	0
Entorses et foulures	0	2	2	1
Système nerveux				
Céphalées	32	28	26	23
Étourdissements	26	32	49	13
Somnolence	20	28	36	12
Ataxie	9	17	31	5
Nystagmus	7	20	26	5
Troubles de la démarche	5	10	17	1
Insomnie	4	2	3	1
Tremblements	3	8	16	5
Nervosité	2	4	2	1
Agitation	1	1	2	1
Troubles de la coordination	1	3	2	1
Anomalies de l'EEG	0	0	2	0
Troubles de la parole	1	1	3	0
Confusion	1	1	2	1
Traumatisme crânien	1	0	2	1
Dysmétrie	1	2	3	0
Troubles de la pensée	0	2	4	0
Appareil respiratoire				
Rhinite	2	4	5	4
Peau et annexes cutanées				
Acné	1	2	2	0
Organes sensoriels				

Appareil ou système / Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)			
	OXC 600 N = 163 %	OXC 1200 N = 171 %	OXC 2400 N = 126 %	Placebo N = 166 %
Diplopie	14	30	40	5
Vertige	6	12	15	2
Troubles de la vision	6	14	13	4
Troubles de l'accommodation	0	0	2	0

Tableau 2 Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans des essais cliniques contrôlés sur l'administration d'oxcarbazépine en monothérapie chez des adultes ayant déjà pris d'autres antiépileptiques (effets observés chez au moins 2 % des patients traités à l'aide de 2400 mg/jour d'oxcarbazépine, avec une plus grande fréquence que dans le groupe témoin ayant reçu de faibles doses)

Appareil ou système / Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)	
	2400 N = 86 %	300 N = 86 %
Organisme entier – Troubles généraux		
Fatigue	21	5
Fièvre	3	0
Allergie	2	0
Œdème généralisé	2	1
Douleur thoracique	2	0
Appareil digestif		
Nausées	22	7
Vomissements	15	5
Diarrhée	7	5
Dyspepsie	6	1
Anorexie	5	3
Douleur abdominale	5	3
Sécheresse buccale	3	0
Rectorragie	2	0
Odontalgie	2	1

Appareil ou système / Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)	
	2400 N = 86 %	300 N = 86 %
Sang et système lymphatique		
Lymphadénopathie	2	0
Infections et infestations		
Infection virale	7	5
Infection	2	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyponatrémie	5	0
Soif	2	0
Système nerveux		
Céphalées	31	15
Étourdissements	28	8
Somnolence	19	5
Anxiété	7	5
Ataxie	7	1
Confusion	7	0
Nervosité	7	0
Insomnie	6	3
Tremblements	6	3
Amnésie	5	1
Exacerbation des convulsions	5	2
Labilité émotionnelle	3	2
Hypoesthésie	3	1
Troubles de la coordination	2	1
Nystagmus	2	0
Troubles de la parole	2	0

Appareil ou système / Effet indésirable	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)	
	2400 N = 86 %	300 N = 86 %
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	10	5
Toux	5	0
Bronchite	3	0
Pharyngite	3	0
Peau et annexes cutanées		
Bouffées vasomotrices	2	1
Purpura	2	0
Organes sensoriels		
Troubles de la vision	14	2
Diplopie	12	1
Perturbations gustatives	5	0
Vertige	3	0
Otalgie	2	1
Infection auriculaire	2	0
Appareils génito-urinaire et reproducteur		
Infection urinaire	5	1
Polyurie	2	1
Vaginite	2	0

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

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

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

Appareil ou système / Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 55 %	Placebo N = 49 %
Peau et annexes cutanées		
Éruption cutanée	4	2
Organes sensoriels		
Troubles de la vision	4	0

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

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

Appareil ou système / Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 171 %	Placebo N = 139 %
Organisme entier		
Fatigue	13	9
Allergie	2	0
Asthénie	2	1
Appareil digestif		
Vomissements	33	14
Nausées	19	5
Constipation	4	1
Dyspepsie	2	0
Système nerveux		
Céphalées	31	19
Somnolence	31	13
Étourdissements	28	8

Appareil ou système / Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 171 %	Placebo N = 139 %
Ataxie	13	4
Nystagmus	9	1
Labilité émotionnelle	8	4
Troubles de la démarche	8	3
Tremblements	6	4
Troubles de la parole	3	1
Troubles de la concentration	2	1
Convulsions	2	1
Contractions musculaires involontaires	2	1
Appareil respiratoire		
Rhinite	10	9
Pneumonie	2	1
Peau et annexes cutanées		
Ecchymoses	4	2
Hyperhidrose	3	0
Organes sensoriels		
Diplopie	17	1
Troubles de la vision	13	1
Vertige	2	0

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

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

Appareil ou système / Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 129 %	Placebo N = 17 %
Organisme entier		
Fièvre	14.7	5.9
Douleur thoracique	3.9	0
Système cardiovasculaire		
Syncope	3.9	0
Appareil digestif		
Douleur abdominale	7.8	5.9
Vomissements	7.8	5.9
Anorexie	6.2	5.9
Diarrhée	4.7	0
Hyperplasie gingivale	2.3	0
Infections et infestations		
Infection virale	18.6	17.6
Infection parasitaire	6.2	0
Appareil locomoteur		
Arthralgie	3.1	0
Douleurs aux jambes	3.1	0
Système nerveux		
Céphalées	45.0	17.6
Somnolence	25.6	0
Étourdissements	15.5	0
Apathie	9.3	0

Appareil ou système / Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 129 %	Placebo N = 17 %
Troubles d'apprentissage non spécifiés	3.9	0
Réactions agressives	3.1	0
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	7.8	5.9
Épistaxis	3.9	0
Rhinite	2.3	0
Peau et annexes cutanées		
Acné	6.2	0
Prurit	4.7	0
Impétigo	2.3	0
Appareils génito-urinaire et reproducteur		
Dysménorrhée	2.3	0

Autres effets indésirables observés pendant l'administration d'oxcarbazépine

Les paragraphes suivants présentent les effets indésirables, autres que ceux qui sont mentionnés dans les tableaux et le texte ci-dessus, qui sont survenus chez 565 enfants et 1574 adultes exposés à l'oxcarbazépine et qui seraient liés, selon une probabilité raisonnable, à l'emploi de ce médicament. On a omis les effets courants dans la population ainsi que les effets évocateurs d'une maladie chronique ou d'une maladie concomitante, en particulier lorsqu'ils étaient mineurs. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Étant donné qu'ils ont été observés dans le cadre d'essais ouverts et non contrôlés, il n'est pas possible de déterminer avec certitude l'existence d'une relation de cause à effet avec l'oxcarbazépine.

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

Système cardiovasculaire : Bradycardie, insuffisance cardiaque, hémorragie cérébrale, hypertension, hypotension orthostatique, palpitations, syncope, tachycardie.

Appareil digestif : Augmentation de l'appétit, selles sanguinolentes, cholélithiase, colite, ulcère duodénal, dysphagie, entérite, éructation, œsophagite, flatulences, ulcère gastrique, saignements gingivaux, hyperplasie gingivale, hématomèse, rectorragie, hémorroïdes, hoquet, sécheresse de la bouche, douleur biliaire, douleur à l'hypocondre droit, haut-le-cœur, sialadénite, stomatite,

stomatite ulcéreuse.

Sang et système lymphatique : Leucopénie, thrombocytopénie.

Anomalies des épreuves de laboratoire : Taux sanguin d'acide urique accru, élévation de la concentration de gamma-GT, hyperglycémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, élévation de la concentration des enzymes hépatiques, élévation de la concentration sérique des transaminases.

Appareil locomoteur : Hypertonie musculaire.

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

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

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

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

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

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

Autre : Lupus érythémateux aigu disséminé

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

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

Troubles du sang et du système lymphatique : Aplasie médullaire, agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, neutropénie (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique*).

Troubles gastro-intestinaux: Pancréatite et/ou augmentation du taux de lipase et/ou d'amylase.

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

Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales : Chute.

Métabolisme et nutrition : Carence en acide folique, résultats anormaux à des épreuves de la fonction thyroïdienne (diminution des taux de T₄ totale et/ou de T₄ libre), hypothyroïdie (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme*), syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (ADH).

Troubles locomoteurs, affections du tissu conjonctif et maladies osseuses : On a signalé des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez les patients qui recevaient un traitement prolongé par l'oxcarbazépine. On ne connaît pas le mécanisme par lequel l'oxcarbazépine agit sur le métabolisme osseux.

Système nerveux : Troubles de la parole (y compris la dysarthrie); plus fréquents au cours de la phase d'augmentation de la dose d'oxcarbazépine.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: Urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions dermatologiques graves*), éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose exanthémateuse généralisée aiguë.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Inhibition enzymatique

L'oxcarbazépine et MHD inhibent le cytochrome P₄₅₀ CYP2C19. On pourrait donc observer des interactions lors de l'administration concomitante de fortes doses (p. ex., 2400 mg/kg/jour) d'oxcarbazépine et de médicaments métabolisés par cette isoenzyme (p. ex., le phénobarbital et

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

Induction enzymatique

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

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

Interactions avec d'autres médicaments

Antiépileptiques et inducteurs enzymatiques

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

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

Antiépileptique administré en concomitance	Dose de l'antiépileptique (mg/jour)	Dose d'oxcarbazépine (mg/jour)	Influence d'oxcarbazépine sur la concentration de l'antiépileptique (variation moyenne, IC de 90 %)	Influence de l'antiépileptique sur la concentration de MHD (variation moyenne, IC de 90 %)

Carbamazépine	De 400 à 1200	900	inchangée ¹	diminution de 40 % (IC : diminution de 17 %, diminution de 57 %)
Phénobarbital	De 100 à 150	De 600 à 1800	élévation de 14 % [IC : élévation de 2 %, élévation de 24 %]	diminution de 25 % (IC : diminution de 12 %, diminution de 51 %)
Phénytoïne	De 250 à 500	De 600 à 1800 > 1200 à 2400	inchangée ^{1,2} ; élévation d'au plus 40 % ³ [IC : élévation de 12 %, élévation de 60 %]	diminution de 30 % (IC : diminution de 3 %, diminution de 48 %)
Acide valproïque	De 400 à 2800	De 600 à 1800	inchangée ¹	diminution de 18 % (IC : diminution de 13 %, diminution de 40 %)

¹ inchangée : variation moyenne de moins de 10 %

² Enfants

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

In vivo, les concentrations plasmatiques de phénytoïne ont augmenté dans une proportion pouvant atteindre 40 % lorsque l'oxcarbazépine était administré à des doses supérieures à 1200 mg/jour. En conséquence, lorsque des doses d'oxcarbazépine supérieures à 1200 mg/jour sont administrées en association avec de la phénytoïne, il peut être nécessaire de réduire la dose de cette dernière (voir *PHARMACOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Précisons cependant que l'augmentation de la concentration de phénobarbital est plutôt faible (15 %) lorsque ce dernier est administré en concomitance avec l'oxcarbazépine.

On a démontré que de puissants inducteurs des enzymes du cytochrome P₄₅₀ et/ou de l'UGT (p. ex., la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital) diminuent les concentrations plasmatiques/sériques de MHD (de 29 % à 49 %).

On n'a observé aucun signe d'auto-induction par l'oxcarbazépine.

Contraceptifs hormonaux

L'administration concomitante d'oxcarbazépine et d'un contraceptif oral a eu des répercussions sur les concentrations plasmatiques des deux hormones que contient ce dernier, soit l'éthinylœstradiol et le lévonorgestrel. L'ASC moyenne de l'éthinylœstradiol a diminué de 48 %

(IC de 90 % : 22 à 65) dans une étude et de 52 % (IC de 90 % : 38 à 52) dans une autre. L'ASC moyenne du lévonorgestrel a diminué de 32 % (IC de 90 % : 20 à 45) dans une étude et de 52 % (IC de 90 % : 42 à 52) dans une autre. En conséquence, l'emploi concomitant d'oxcarbazépine et de contraceptifs hormonaux peut rendre ces derniers inefficaces. Aucun essai n'a été mené sur l'emploi concomitant d'autres contraceptifs oraux ou d'implants.

Inhibiteurs calciques

Après l'administration concomitante répétée d'oxcarbazépine, l'ASC de la félodipine a diminué de 28 % (IC de 90 % : 20 à 33). Le vérapamil, pour sa part, a provoqué une chute de 20 % (IC de 90 % : 18 à 27) des concentrations plasmatiques de MHD.

Autres interactions médicamenteuses

La cimétidine et l'érythromycine n'ont eu aucun effet sur le comportement pharmacocinétique du MHD. Les résultats obtenus avec la warfarine ne montrent aucun signe d'interaction avec l'oxcarbazépine, que celui-ci soit administré en doses uniques ou multiples.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations relatives à la posologie

- **Insuffisance hépatique** : En général, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières*).
- **Insuffisance rénale** : En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), l'administration d'oxcarbazépine doit être entreprise à la moitié de la dose initiale habituelle (300 mg/jour). La dose peut ensuite être augmentée lentement jusqu'à l'obtention de la réponse clinique souhaitée (voir *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières*).
- **Personnes âgées** : Au total, 52 patients de plus de 65 ans ont participé aux essais cliniques contrôlés, et 565 patients de plus de 65 ans, aux autres essais. L'administration d'une dose unique (300 mg) ou de doses multiples (600 mg/jour) d'oxcarbazépine à des volontaires âgés (de 60 à 82 ans) s'est traduite par des concentrations plasmatiques maximales et une ASC de MHD de 30 à 60 % supérieures par rapport aux résultats obtenus chez des volontaires plus jeunes (de 18 à 32 ans). Une comparaison entre les volontaires jeunes et âgés révèle que la différence était attribuable à la réduction de la clairance de la créatinine associée à l'âge. Il

convient d'adapter soigneusement la dose chez les personnes âgées.

La suspension orale d'oxcarbazépine et les comprimés d'oxcarbazépine sont bioéquivalents et interchangeables à doses égales (voir *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Dose recommandée et adaptation posologique

Sandoz Oxcarbazepine est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint dans les crises partielles chez l'adulte, ainsi que chez l'enfant âgé de six à seize ans. Toutes les doses doivent être fractionnées en deux prises par jour.

Adultes

Traitement d'appoint

Le traitement par Sandoz Oxcarbazepine doit être instauré à la dose de 600 mg/jour, fractionnée en deux prises. Si l'état clinique du patient le justifie, on peut augmenter la dose d'au plus 600 mg/jour à intervalles d'environ une semaine. La dose quotidienne recommandée est de 1200 mg/jour. Les doses supérieures à 1200 mg/jour se sont révélées légèrement plus efficaces dans les essais contrôlés. Toutefois, la plupart des patients ont été incapables de tolérer la dose de 2400 mg/jour, principalement en raison des effets sur le SNC. Il est néanmoins recommandé d'exercer une étroite surveillance des patients et de faire un suivi des concentrations plasmatiques des antiépileptiques pris en concomitance pendant la période d'adaptation posologique d'oxcarbazépine. En effet, la concentration plasmatique des autres antiépileptiques pourrait subir des variations, en particulier lorsque la dose d'oxcarbazépine dépasse 1200 mg/jour (voir *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Passage à la monothérapie

Les patients qui prennent d'autres antiépileptiques en concomitance peuvent passer à Sandoz Oxcarbazepine en monothérapie en entreprenant le traitement à raison de 600 mg/jour (fractionnés en deux prises) tout en réduisant la dose des autres antiépileptiques. L'administration de ces derniers devrait cesser en trois à six semaines, alors que la dose maximale de Sandoz Oxcarbazepine devrait être atteinte en deux à quatre semaines. La dose de Sandoz Oxcarbazepine peut être augmentée, lorsque l'état clinique du patient le justifie, de 600 mg/jour au plus, à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à concurrence de 2400 mg/jour. Les résultats d'une étude ont montré qu'une dose quotidienne de 1200 mg/jour était efficace chez des patients qui étaient traités par l'oxcarbazépine en monothérapie. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant cette phase de transition.

Instauration de la monothérapie

Les patients qui n'ont jamais pris d'antiépileptiques peuvent commencer d'emblée à prendre Sandoz Oxcarbazepine en monothérapie. La dose initiale recommandée est alors de 600 mg/jour (fractionnés en deux prises) ; elle doit ensuite être graduellement portée à 1200 mg/jour, à raison

d'une augmentation de 300 mg/jour tous les trois jours. Des essais cliniques menés chez ces patients ont permis d'évaluer l'efficacité d'une dose de 1200 mg/jour. La dose de 2400 mg/jour s'est avérée efficace chez des patients qui avaient abandonné la prise concomitante de plusieurs antiépileptiques pour passer à l'oxcarbazépine en monothérapie (voir ci-dessus).

Enfants âgés de six à seize ans

Traitement d'appoint

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

20 à 29 kg :	900 mg/jour
29,1 à 39 kg :	1200 mg/jour
> 39 kg :	1800 mg/jour

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

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

Passage à la monothérapie

Les patients qui prennent d'autres antiépileptiques en concomitance peuvent passer à Sandoz Oxcarbazépine en monothérapie en entreprenant le traitement à raison de 8 à 10 mg/kg/jour (fractionnés en deux prises) tout en réduisant la dose des autres antiépileptiques.

L'administration de ces derniers devrait cesser en trois à six semaines, alors que la dose d'oxcarbazépine peut être augmentée, lorsque l'état clinique du patient le justifie, par paliers de 10 mg/kg/jour au plus, à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne recommandée. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant cette phase de transition.

Le tableau ci-dessous présente les doses totales quotidiennes recommandées de Sandoz Oxcarbazépine.

Instauration de la monothérapie

Les patients qui n'ont jamais pris d'antiépileptiques peuvent commencer d'emblée à prendre Sandoz Oxcarbazépine en monothérapie. La dose initiale recommandée est alors de 8 à 10 mg/kg/jour (fractionnés en deux prises); elle doit ensuite être graduellement portée aux doses quotidiennes recommandées décrites dans le tableau ci-dessous, à raison d'une augmentation de

5 mg/kg/jour tous les trois jours.

Tableau 7 **Étendue des doses d’entretiens d’oxcarbazépine en monothérapie calculées selon le poids de l’enfant**

		À partir de	À
Poids en kg		Dose (mg/jour)	Dose (mg/jour)
20		600	900
25		900	1200
30		900	1200
35		900	1500
40		900	1500
45		1200	1500
50		1200	1800
55		1200	1800
60		1200	2100
65		1200	2100
70		1500	2100

Aucun essai clinique contrôlé n’a été mené chez des enfants de moins de deux ans.

Surveillance du traitement médicamenteux

La surveillance des concentrations plasmatiques d’oxcarbazépine ou de MHD n’est pas systématiquement justifiée. Cependant, la surveillance des concentrations plasmatiques de MHD peut être envisagée afin d’exclure l’inobservance du traitement ou dans les situations où l’on s’attend à une modification de la clairance du MHD, par exemple :

- modification de la fonction rénale (voir la section *Insuffisance rénale* ci-dessus);
- grossesse (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*);
- emploi concomitant de médicaments inducteurs d’enzymes hépatiques (voir *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

En pareilles circonstances, on pourrait devoir ajuster la dose de Sandoz Oxcarbazépine (en fonction des concentrations plasmatiques mesurées de 2 à 4 heures suivant l’administration de la dose), afin de maintenir les concentrations plasmatiques maximales de MHD < 35 mg/L.

Administration

Sandoz Oxcarbazepine peut être pris avec ou sans nourriture.

SURDOSAGE

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Surdosage chez l'être humain

Des cas isolés de surdosage par l'oxcarbazépine ont été signalés. Des patients qui ont ingéré jusqu'à 24 000 mg du médicament se sont rétablis au moyen d'un traitement symptomatique. Un cas de mortalité a été signalé à la suite de l'ingestion de 48 000 mg.

Les signes et les symptômes d'une surdose peuvent comprendre la dyspnée, la dépression respiratoire, l'hypotension, la somnolence, la fatigue, les étourdissements, l'ataxie, les tremblements, une anomalie de la coordination, les convulsions, les céphalées, l'évanouissement, le coma, l'agressivité, l'agitation, la confusion mentale, l'hyperkinésie, la dyskinésie, les nausées, les vomissements, la diplopie, le nystagmus, le myosis, la vision trouble, l'hyponatrémie et l'allongement de l'intervalle QTc.

Traitement et prise en charge

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

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

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

Lors d'une étude ouverte, croisée, équilibrée, à trois volets, avec répartition aléatoire, comparant le comprimé à 600 mg et 10 mL de la suspension orale dosée à 60 mg/mL chez 20 volontaires sains, les deux formes posologiques d'oxcarbazépine se sont révélées bioéquivalentes. À l'état d'équilibre, lorsque les patients étaient à jeun, les valeurs médianes du t_{max} étaient identiques (4,0 h) et les valeurs moyennes de la C_{max} , presque identiques (89,4 mcml/L et 91,1 mcml/L pour le comprimé et la suspension, respectivement). L' $ASC_{(0 \text{ à } 12 \text{ h})}$ était de 900 h·mcml/L pour le comprimé et de 916 h·mcml/L pour la suspension.

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

Les concentrations plasmatiques de MHD à l'état d'équilibre sont atteintes en deux à trois jours lorsque l'oxcarbazépine est administré deux fois par jour. À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique du MHD est linéaire et proportionnelle à la dose administrée pour l'éventail posologique variant de 300 à 2400 mg/jour.

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

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

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

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

Populations et affections particulières

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

Grossesse : En raison de modifications physiologiques survenant durant la grossesse, les taux plasmatiques de MHD peuvent graduellement diminuer tout au long de la grossesse (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes*).

Gériatrie : Par suite de l'administration de doses uniques (300 mg) et multiples (600 mg/jour) d'oxcarbazépine à des volontaires âgés (de 60 à 82 ans), les concentrations plasmatiques maximales et l'ASC du MHD étaient de 30 à 60 % plus élevées que chez des volontaires plus jeunes (de 18 à 32 ans). Une comparaison entre ces deux groupes révèle que la différence était attribuable à la réduction de la clairance de la créatinine associée à l'âge.

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

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

Atteinte hépatique : Le comportement pharmacocinétique et le métabolisme de l'oxcarbazépine

et du MHD ont été évalués chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance hépatique, après l'administration d'une dose unique de 900 mg par voie orale. La présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a pas altéré le comportement pharmacocinétique de l'oxcarbazépine ni du MHD. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la dose de Sandoz Oxcarbazépine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le comportement pharmacocinétique de l'oxcarbazépine et du MHD n'a pas été évalué en présence d'une insuffisance hépatique grave.

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Comprimés : conserver à une température de 15 à 30 °C.

Conserver Sandoz Oxcarbazépine hors de la portée et de la vue des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Un comprimé Sandoz Oxcarbazépine gris vert pâle, de forme ovale, légèrement biconvexe et sécable sur les deux faces portant la mention « T/D » d'un côté et « C/G » de l'autre contient 150 mg d'oxcarbazépine. Les comprimés sont offerts en plaquettes alvéolées faites de PVC/PE/PVDC et comprenant en tout 50 comprimés (5 plaquettes de 10 comprimés chacune).

Un comprimé Sandoz Oxcarbazépine jaune, de forme ovale, légèrement biconvexe et sécable sur les deux faces portant la mention « TE/TE » d'un côté et « CG/CG » de l'autre contient 300 mg d'oxcarbazépine. Les comprimés sont offerts en plaquettes alvéolées faites de PVC/PE/PVDC et comprenant en tout 50 comprimés (5 plaquettes de 10 comprimés chacune).

Un comprimé Sandoz Oxcarbazépine rose clair, de forme ovale, légèrement biconvexe et sécable sur les deux faces portant la mention « TF/TF » d'un côté et « CG/CG » de l'autre contient 600 mg d'oxcarbazépine. Les comprimés sont offerts en plaquettes alvéolées faites de PVC/PE/PVDC et comprenant en tout 50 comprimés (5 plaquettes de 10 comprimés chacune).

Composition

Chaque comprimé Sandoz Oxcarbazépine à enrobage contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de

magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, talc, dioxyde de titanium et oxyde de fer jaune et/ou noir et/ou rouge.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

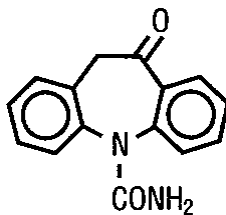
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Oxcarbazépine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : masse moléculaire : 252,28
formule : C₁₅H₁₂N₂O₂

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description : Poudre, cristaux ou agglomérats blancs ou orange fade

Solubilité : 0,083 g/L dans l'eau (pH de 7,0 à 25 °C)

pK_a et PH : pK_a = 10,7 ± 0,2
Le pH d'une solution aqueuse d'oxcarbazépine à 0,008 % est de 7,2 à 25 °C.

Coefficient de partition : log P = 1,31 (tampon n-octanol/phosphate de pH 7,4 à 25 °C)

Point de fusion : 215 à 216 °C

ESSAIS CLINIQUES

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

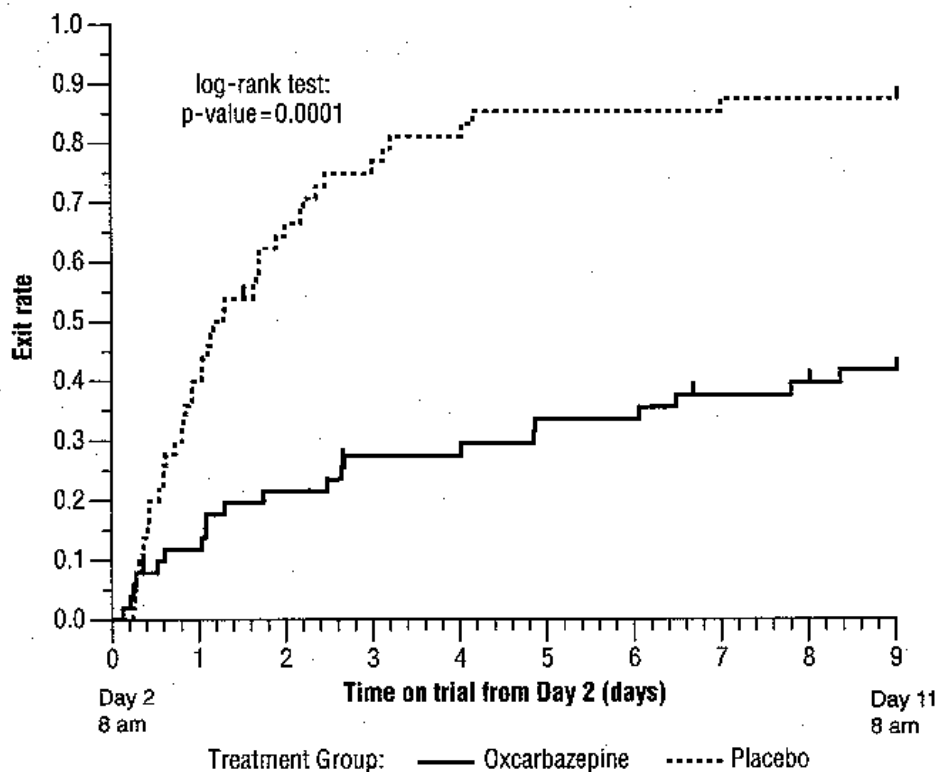
L'efficacité d'oxcarbazépine en monothérapie dans la prise en charge des crises partielles chez les enfants de 6 à 16 ans a été établie dans le cadre des essais décrits ci-dessous, et est de plus supportée par des considérations d'ordre pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Essais sur l'emploi d'oxcarbazépine en monothérapie

Les résultats de quatre essais multicentriques à double insu et avec répartition aléatoire ont montré l'efficacité d'oxcarbazépine en monothérapie. Dans deux essais, l'oxcarbazépine était comparé à un placebo. Les deux autres reposaient sur une répartition aléatoire précédée d'un sevrage thérapeutique visant à comparer une dose élevée (2400 mg) à une faible dose (300 mg) d'oxcarbazépine, une fois substitué l'oxcarbazépine à raison de 2400 mg/jour à un traitement comportant l'administration d'un ou de plusieurs antiépileptiques. Toutes les doses étaient fractionnées en deux prises par jour.

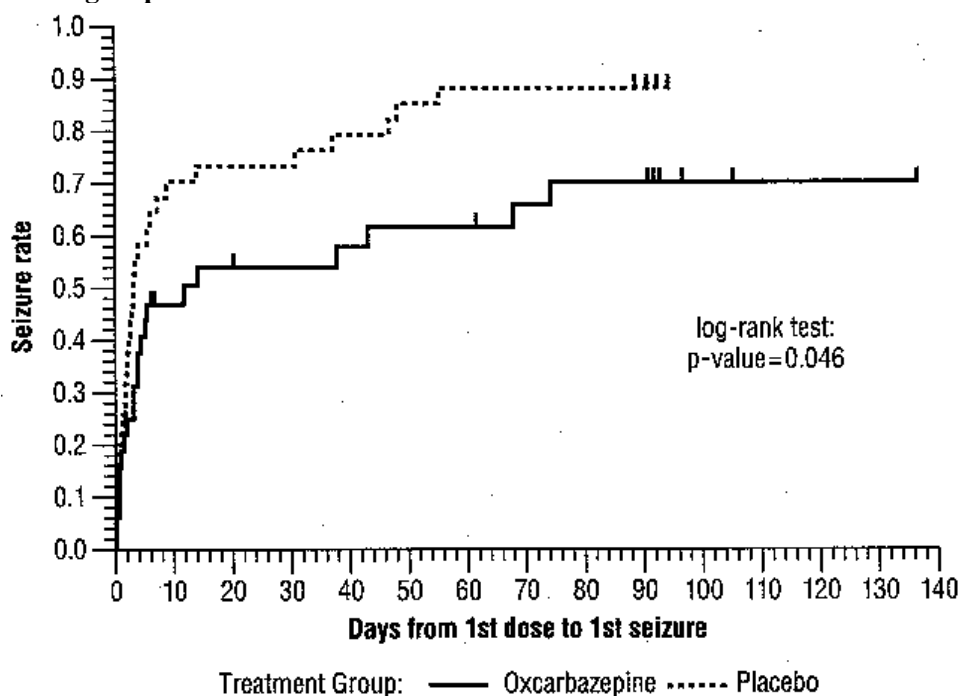
Un essai contrôlé par placebo a été mené chez 102 patients (âgés de 11 à 62 ans) atteints d'épilepsie partielle réfractaire, qui venaient d'être hospitalisés pour une évaluation en vue d'une intervention chirurgicale visant à remédier à l'épilepsie. Les patients, qui avaient cessé de prendre tout antiépileptique, devaient avoir subi de 2 à 10 crises partielles au cours des 48 heures précédentes avant de faire l'objet d'une répartition aléatoire. Ces patients ont reçu au hasard soit un placebo soit l'oxcarbazépine à raison de 1500 mg/jour le 1^{er} jour, puis de 2400 mg/jour pendant 9 jours, ou jusqu'à ce que l'un des événements suivants se produise : 1) survenue d'une quatrième crise partielle, sans compter celles du 1^{er} jour, 2) 2 nouvelles crises secondairement généralisées, chez un patient n'ayant pas connu ce type de crise dans les douze mois qui avaient précédé la répartition aléatoire ou 3) survenue de crises en série ou état de mal épileptique. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'intervalle avant la survenue d'un des événements commandant l'interruption du traitement dans l'un et l'autre des groupes. Les résultats ont montré une différence statistiquement significative en faveur d'oxcarbazépine (voir la figure 1), $p = 0,0001$.

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



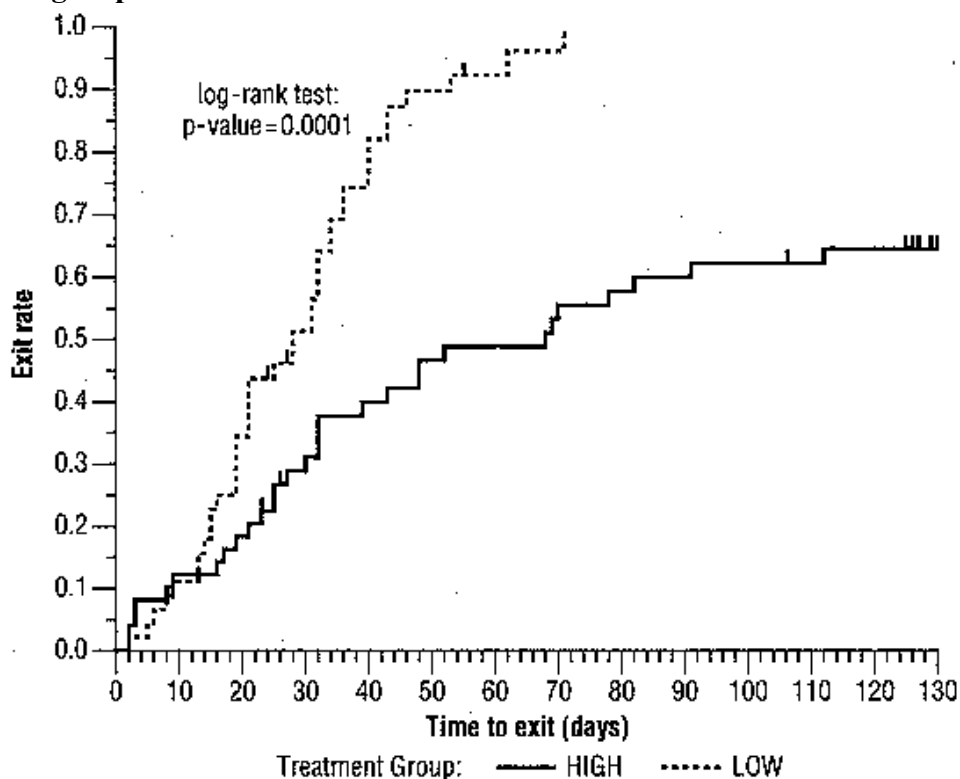
Dans le cadre du deuxième essai contrôlé par placebo, on comptait 67 patients (âgés de 8 à 69 ans) n'ayant jamais pris d'antiépileptiques et venant de recevoir un diagnostic à la suite de crises partielles. Les patients ont reçu au hasard un placebo ou l'oxcarbazépine, à raison de 300 mg deux fois par jour au départ, puis, après adaptation de la dose, de 1200 mg/jour (fractionnés en deux prises de 600 mg), pendant six jours, période suivie d'un traitement d'entretien de 84 jours. Le principal critère de mesure de l'efficacité était l'intervalle avant l'apparition de la première crise dans l'un et l'autre des groupes. Les résultats ont révélé une différence statistiquement significative en faveur d'oxcarbazépine (voir la figure 2), $p = 0,046$.

Figure 2 Estimations par la méthode de Kaplan-Meier du taux de premières crises par groupe de traitement



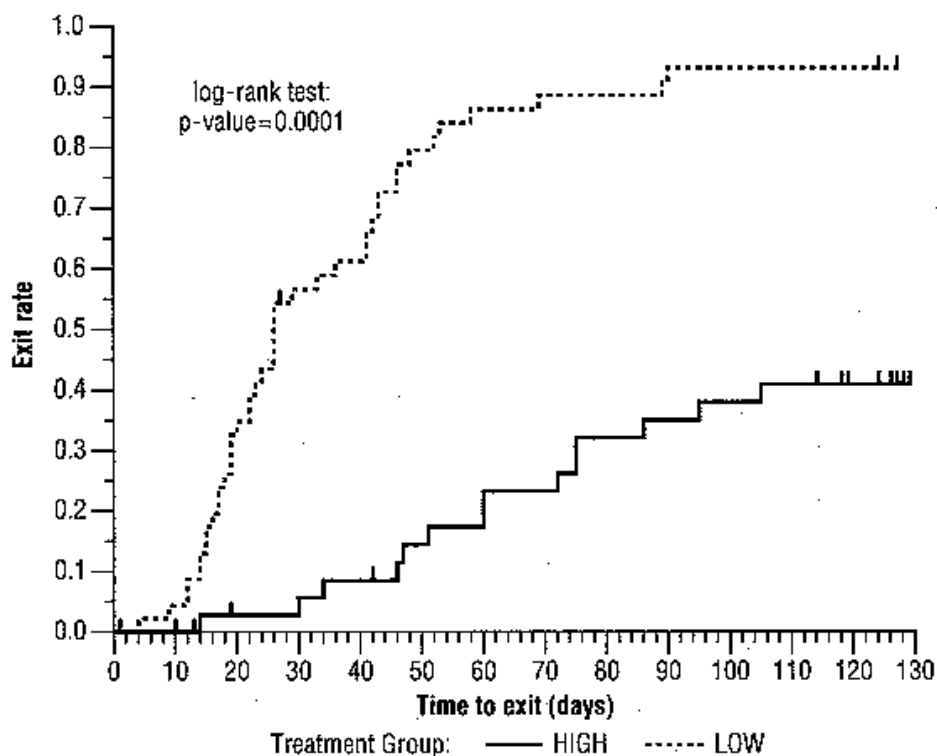
Dans un troisième essai, l'oxcarbazépine, administré en monothérapie à raison de 2400 mg/jour, a été substitué à la carbamazépine chez 143 patients (âgés de 12 à 65 ans) dont les crises partielles étaient mal stabilisées par ce médicament administré seul à des doses fixes de 800 à 1600 mg/jour. L'administration d'oxcarbazépine s'est poursuivie pendant 56 jours (phase préliminaire). Les patients qui étaient en mesure de tolérer une augmentation de la dose d'oxcarbazépine jusqu'à concurrence de 2400 mg/jour pendant le retrait simultané de la carbamazépine ont ensuite reçu au hasard 300 mg/jour ou 2400 mg/jour d'oxcarbazépine. Ils ont fait l'objet d'un suivi pendant 126 jours ou jusqu'à ce que l'un des événements suivants se produise : 1) la multiplication par deux de la fréquence des crises mesurée au départ sur une période de 28 jours, 2) la multiplication par deux de la fréquence la plus élevée de crises consécutives mesurée au départ sur une période de deux jours, 3) la survenue d'une crise généralisée si aucune crise de ce genre ne s'était produite pendant la phase préliminaire ou 4) la survenue d'une crise généralisée prolongée. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'intervalle avant la survenue d'un des événements commandant l'interruption du traitement dans l'un et l'autre des groupes. Les résultats révèlent que la différence entre les courbes des deux produits était statistiquement significative et en faveur d'oxcarbazépine à la dose de 2400 mg/jour (voir la figure 3), $p = 0,0001$.

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



Un autre essai visant à étudier la substitution d'oxcarbazépine en monothérapie à un autre traitement portait sur 87 patients (âgés de 11 à 66 ans) chez qui l'administration de un ou deux antiépileptiques ne parvenait pas à stabiliser l'épilepsie. Après répartition aléatoire, les patients ont reçu l'oxcarbazépine à raison de 2400 mg/jour ou de 300 mg/jour, et graduellement abandonné leur traitement antiépileptique antérieur au cours des six premières semaines du traitement à double insu. Cette phase s'est poursuivie pendant 84 jours (durée totale du traitement à double insu : 126 jours) ou jusqu'à ce que l'un des quatre événements décrits dans l'essai précédent justifie l'arrêt du traitement. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients victimes d'un de ces événements dans l'un et l'autre des groupes. Les résultats étaient statistiquement significatifs et en faveur du groupe recevant l'oxcarbazépine à la dose de 2400 mg/jour (14/34 ou 41,2 %), comparativement au groupe ayant reçu 300 mg/jour (42/45 ou 93,3 %) ($p < 0,0001$). La variation de l'intervalle avant l'arrêt du traitement était également statistiquement significative et en faveur d'oxcarbazépine à raison de 2400 mg/jour (voir la figure 4), $p = 0,0001$.

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



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

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

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

Les adultes ayant pris part aux essais ont reçu des doses fixes de 600, de 1200 ou de 2400 mg/jour, alors que les enfants ont reçu une dose d'entretien variant de 30 à 46 mg/kg/jour, selon leur poids au départ. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais était le pourcentage de variation de la fréquence des crises partielles pendant la phase de

traitement à double insu par rapport à la phase préliminaire dans l'un et l'autre des groupes. Cette comparaison était statistiquement significative et en faveur d'oxcarbazépine pour toutes les doses étudiées dans les deux essais ($p = 0,0001$). Le nombre de patients ayant reçu au hasard chacune des doses, le taux médian de crises au départ et la réduction médiane du taux de crises, exprimée en pourcentage, sont présentés pour chaque essai dans le tableau 8. Dans l'essai chez l'adulte, il importe de souligner que, au sein du groupe qui recevait la dose élevée, plus de 65 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables ; seuls 46 patients (soit 27 %) de ce groupe ont terminé l'essai de 28 semaines (voir *EFFETS INDÉSIRABLES*), un résultat non observé dans les études sur l'administration en monothérapie.

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

Essai	Groupe de traitement	N	Taux médian de crises au départ*	Réduction médiane (%)
1 (enfants)	Oxcarbazépine	136	12,5	34,8 ¹
	Placebo	128	13,1	9,4
2 (adultes)	Oxcarbazépine, 2400 mg/jour	174	10,0	49,9 ¹
	Oxcarbazépine, 1200 mg/jour	177	9,8	40,2 ¹
	Oxcarbazépine, 600 mg/jour	168	9,6	26,4 ¹
	Placebo	173	8,6	7,6

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

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

Études comparatives de biodisponibilité

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

Il existe trois théories susceptibles d'expliquer le mode d'action anticonvulsivant de l'oxcarbazépine et du MHD :

- le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants;
- la diminution des courants calciques activés par un fort potentiel d'action;
- l'interaction avec les canaux potassiques.

La première théorie, qui met en cause le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants du cerveau, apparaît comme la plus plausible. Présents en concentrations thérapeutiques, l'oxcarbazépine et le MHD ont limité les décharges de haute fréquence soutenues et répétées des potentiels d'action dépendants du sodium de neurones de souris en culture. Cet effet, également observé avec la carbamazépine, la phénytoïne et la lamotrigine, pourrait empêcher les crises de se propager au-delà du foyer épileptique. L'oxcarbazépine et le MHD ont affiché une activité similaire dans ce modèle, la concentration produisant 50 % de l'effet (CE₅₀) s'établissant à 5×10^{-8} et à 2×10^{-8} M, respectivement.

Les résultats d'études *in vitro* suivants ont mis en lumière les effets anticonvulsivants du produit :

- Le MHD et l'oxcarbazépine ont limité les décharges de haute fréquence soutenues et répétées des potentiels d'action de neurones en culture.
- Le MHD et la lamotrigine ont diminué l'amplitude du potentiel d'action dans des coupes millimétriques de néocortex de rats où ils étaient présents à la concentration de 3×10^{-6} et de 2×10^{-4} M, respectivement, en présence ou non de magnésium. On a donc pu conclure que cet effet, contraire à celui du felbamate qui n'était efficace que dans des solutions exemptes de magnésium, n'était pas provoqué par le N-méthyl D-aspartate (NMDA).
- Le MHD, présent en concentrations se situant entre 3×10^{-6} et 10^{-4} M, a inhibé les potentiels postsynaptiques excitateurs glutaminergiques (études intracellulaires de neurones de l'aire striée dans des coupes du cortex strié), alors que l'oxcarbazépine a inhibé la libération de glutamate et d'autres neurotransmetteurs stimulée par la vératridine (coupes de cerveaux de rats ; CI₅₀ = 4×10^{-5} M).

Le MHD est en fait un mélange racémique constitué des énantiomères dextrogyre (CGP 13751) et lévogyre (CGP 13698). La formation du MHD est stéréospécifique, les deux énantiomères étant formés chez l'être humain dans une proportion de 80 % (D-MHD) et de 20 % (L-MHD). Administrés par voie orale ou intraveineuse, le MHD et ses énantiomères dextrogyre et lévogyre possédaient une puissance et un profil anticonvulsivants similaires selon les résultats des tests électrochocs maximaux et des tests de provocation par le pentylènetétrazole (PTZ), la picrotoxine et la strychnine. En général, aucun des trois composés n'a semblé supérieur aux autres pour ce qui est de l'effet anticonvulsivant, et ce, indépendamment de la voie d'administration. Les énantiomères lévogyre et dextrogyre ont fait l'objet de tests destinés à évaluer leur action anticonvulsivante dans un modèle *in vitro* conçu pour réduire au minimum les réactions métaboliques, dont l'oxydation de l'oxcarbazépine. Dans des tranches d'hippocampe de rats, des décharges épileptiformes provoquées par la pénicilline ont été abolies dans la même proportion par le MHD et ses énantiomères lévogyre et dextrogyre. Cet effet était en outre proportionnel à la concentration (10^{-4} à 5×10^{-4} M). Ces résultats corroborent fermement les conclusions des épreuves *in vivo*, selon lesquelles le racémate et ses énantiomères présentent un profil anticonvulsivant semblable. Dans l'ensemble, les données pharmacologiques recueillies *in vitro* et *in vivo* indiquent que les profils thérapeutiques de ces composés seraient similaires en situation clinique.

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

Le test électrochoc maximal évalue la capacité d'un médicament à prévenir les crises toniques postérieures provoquées par une décharge électrique chez les rongeurs. Il a été établi que, dans ce modèle, il existe une corrélation entre l'efficacité des molécules étudiées et leur capacité à prévenir les crises partielles et les crises tonico-cloniques généralisées chez l'être humain. Il est reconnu que ce modèle permet d'évaluer la capacité d'un médicament à prévenir la propagation des crises au reste du cerveau à partir du foyer épileptique. Il arrive souvent aussi que les médicaments très actifs lors du test électrochoc maximal, c.-à-d. la carbamazépine, la phénytoïne et la lamotrigine, interagissent avec les canaux sodiques voltage-dépendants.

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

Le test de provocation par le pentylènetétrazole sert généralement à évaluer la capacité d'un

antiépileptique potentiel à prévenir les crises cloniques, bien qu'il puisse également servir à expliquer l'efficacité du médicament contre les absences. Ces crises ont été bloquées par l'oxcarbazépine et le MHD à la dose efficace moyenne (DE₅₀) de 30 à 52 mg/kg par voie orale (c.-à-d. une DE₅₀ supérieure comparativement aux résultats du test électrochoc maximal).

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

TOXICITÉ AIGUË (VOIE ORALE)

Espèce	Voie d'administration	N ^{bre} d'animaux /dose	Dose (mg/kg)	DL ₅₀
GP 47680 (Technique de synthèse 1)				
Souris	gavage	5 M / 5 F	100, 300, 1000, 3000, 4500 ou 6000 dans une solution de CMC à 2 % ou 5000 dans une gomme arabique	Solution de CMC : 5000 (3900 à 6500) Gomme arabique : > 5000
Souris	gavage	5 M / 5 F	0,1, 1, 10, 100, 300, 1000, 2000, 3000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	> 6000
Rats	gavage	5 M / 5 F	100, 300, 1000, 3000, 4500 ou 6000 dans une solution de CMC à 2 %	> 6000
Rats	gavage	1 à 5 M / 1 à 5 F	100, 300, 1000, 3000, 4500 ou 6000 dans une solution de CMC à 2 % ou 5000 dans une gomme arabique	Solution de CMC à 2 % : > 6000 Gomme arabique : > 5000
Rats	gavage	5 M / 5 F	0,1, 1, 10, 100, 300, 1000, 3000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	> 6000
Rats	gavage	5 M / 5 F	0 ou 1800 dans une suspension à 6 % en sirop	> 1800
Hamsters	gavage	5 M / 5 F	3000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	> 6000
Lapins	gavage	3 M / 3 F	5000 dans une gomme arabique	> 5000
Chiens beagle	gavage	1 F	0, 600 ou 1200 dans une suspension à 6 % en sirop	
Souris	i.p.	5 M / 5 F	0,1, 1, 10, 100, 1000, 3000, 4000, 4500, 5000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	4310 (4070 à 4560)
Rats	i.p.	5 M / 5 F	0,1, 1, 10, 100, 1000, 3000, 4000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	4130 (3600 à 4740)
GP 47779 (Technique de synthèse 1)				
Souris	gavage	5 M / 5 F	10, 100, 300, 600, 1000, 2000 ou 3000 dans une solution de CMC à 0,7 %	1 240 (960 à 1600)
Rats	gavage	5 M / 5 F	10, 100, 300, 600, 1000, 3000, 4500 ou 6000 dans une solution de CMC à 0,7 %	4520 (3620 à 5630)
Rats nouveau-	gavage	10	10, 100, 150, 200, 250, 300, 600, 1000 ou 3000 dans une solution de CMC à	205 (183 à 229)

Espèce	Voie d'administration	N ^{bre} d'animaux /dose	Dose (mg/kg)	DL ₅₀
nés			0,7 %	
Hamsters	gavage	5 M / 5 F	10, 30, 100, 300, 600, 1000, 3000 ou 6000 dans une solution de CMC à 0,7 %	> 6000
Chiens	capsules (voie orale)	1 M / 1 F	30, 100, 300 ou 1000	Les doses ≥ 100 ont provoqué des vomissements
Lapins	i.v.	2 M / 2 F	3, 10, 30, 60, 100, 200 ou 300 dans une solution de PEG 400	100 à 200 (M) 100 à 300 (F)
Chiens	i.v.	1 M / 1 F	3, 10, 30, 100 ou 200 dans une solution de PEG 400	> 200
Souris	i.p.	10 M / 10 F	10, 30, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 600 ou 800 dans une solution de CMC à 0,7 %	338 (320 à 358)
Rats	i.p.	10 M / 10 F	10, 100, 300, 400, 500, 600, 700, 1000, 3000 ou 6000 dans une solution de CMC à 0,7 %	484 (448 à 524)

Toxicité subaiguë et chronique

Des études de toxicité subaiguë et chronique ont été menées relativement à l'oxcarbazépine (GP 47680) et à son principal métabolite chez l'être humain (GP 47779). Dans les études de toxicité chronique chez le rat et le chien, l'effet sédatif, l'ataxie, les tremblements et l'absence de gain pondéral aux doses supérieures ont été les seuls effets significatifs observés. Ces manifestations sont les signes d'une activité pharmacologique excessive qui se traduit, chez les patients, par de l'ataxie, des céphalées, des étourdissements et de la somnolence. D'autres effets ont été obtenus chez l'animal traité à des doses élevées, mais on considère qu'ils n'ont aucune portée clinique chez l'être humain. Le plus important de ces effets était l'induction des enzymes hépatiques microsomales et l'hépatotoxicité qui en a résulté. Étant donné que le traitement par l'oxcarbazépine ne comporte pas d'induction enzymatique, la toxicité hépatique n'est pas un problème d'innocuité réel chez les patients.

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

La soumission de souris à des épreuves d'immunostimulation a révélé que le MHD (et, dans une moins grande mesure, l'oxcarbazépine) peut provoquer une hypersensibilité retardée.

Le procédé de synthèse du GP 47680 a été modifié pendant la mise au point du médicament. Compte tenu des différences engendrées par ce changement entre la substance synthétisée à l'aide du nouveau procédé et les lots préparés à l'aide de la technique originale de synthèse, sur les plans du profil d'impureté et de la taille des particules, on a repris les études de toxicité de référence afin de vérifier si ces différences avaient eu une incidence sur les propriétés toxiques du produit final. Les résultats (qui ne sont pas présentés dans ce document) indiquent que le profil de toxicité des produits obtenus par les deux méthodes de synthèse est comparable.

De façon générale, les tests de toxicité réalisés à l'aide du GP 47779 ont entraîné des altérations similaires sur le plan qualitatif à celles qui ont été obtenues avec le GP 47680.

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

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux /dose	Durée	Observations
GP 47680 Technique de synthèse 1					
Souris	Orale (alimentation)	0, 600, 1800 ou 6000 ppm	5 M / 5 F	3 mois	<p>≥ 600 ppm : ↑ des activités des ALAT (alanine aminotransférase) et des ASAT (aspartate aminotransférase) (F) ; hypertrophie hépatocellulaire et nécrose des hépatocytes (M).</p> <p>≥ 1800 ppm : ↑ du taux de cholestérol, de protéines totales et de globulines totales (M) ; ↑ du poids absolu et relatif du foie (M et F) ; hypertrophie hépatocellulaire et nécrose des hépatocytes (F).</p> <p>6000 ppm : ↑ des activités des ALAT (M) ; ↑ du taux de cholestérol et de protéines totales (F) ; ↑ du poids absolu et relatif de la rate (F) ; variation des acides gras dans la région centrilobulaire du foie et inclusions nucléaires (M et F).</p> <p>L'incidence et l'ampleur de la plupart des changements étaient proportionnelles à la dose administrée. Les changements d'ordre toxicologique étaient limités au foie.</p>
Rats à peine sevrés	Orale (gavage)	0, 300, 600 ou 1000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	10 M / 10 F	10 jours	<p>≥ 300 : Inhibition de la motilité spontanée, effet sédatif et ataxie ; signes macroscopiques d'ulcérations ou d'érosions simples ou multiples de la muqueuse gastrique.</p> <p>≥ 600 : Hypotonie musculaire, raideur des mouvements, dyspnée et piloérection ; ↓ du gain pondéral.</p> <p>1000 : ↓ de la glycémie.</p> <p>Aucun signe de changement histopathologique des organes ou des tissus.</p> <p>Tous les changements étaient réversibles, à l'exception de la diminution du gain pondéral observée chez les mâles qui recevaient des doses moyennes ou élevées.</p>
Rats	Orale (gavage)	0, 100, 300, 1000 ou 3000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	10 M / 10 F	90 jours	<p>100 mg/kg : Aucun symptôme.</p> <p>≥ 300 : Perte des poils (F) ; ↑ du poids absolu et relatif du foie (M et F) ; hypertrophie importante du foie (M et F) ; signes microscopiques d'hypertrophie hépatocellulaire légère ou marquée, et formation de gouttelettes éosinophiles dans le cytoplasme de quelques hépatocytes (M et F).</p> <p>≥ 1000 : Ataxie, faiblesse musculaire, effet sédatif, réduction de la motilité</p>

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux /dose	Durée	Observations
					spontanée et pelage rugueux (M et F) ; ↓ du poids corporel final (M et F). 3000 : Salivation (M et F) ; signes microscopiques de nécrose monocellulaire occasionnelle des hépatocytes (M et F). Tous les changements étaient réversibles à la fin de la période de suivi.
Rats	Orale (alimentation)	0, 100, 300 ou 1000	10 à 25 M / 10 à 25 F	6 mois	<p>≥ 100 mg/kg : Variation de la consommation de nourriture (M et F) ; ↓ du poids corporel moyen (F) ; ↑ du taux d'azote aminé uréique (M et F) ; ↑ des activités des ALAT (M) ; ↓ du taux de phosphatase alcaline (M) ; ↑ du poids absolu et relatif du foie (M et F) ; ↑ du poids relatif des reins (F) ; hypertrophie importante du foie (M) ; signes microscopiques de changements hépatiques caractérisés par une hypertrophie (F) ; signes microscopiques de changements rénaux caractérisés par la formation de gouttelettes et de cylindres hyalins dans les tubules corticaux dilatés (M).</p> <p>≥ 300 mg/kg : ↑ du poids relatif des reins (M) ; ↓ du poids absolu des glandes surrénales (F) ; hypertrophie importante des reins (F) ; signes microscopiques de changements hépatiques caractérisés par une pycnose nucléaire (M et F - dose de 300 mg/kg seulement), une dégénérescence albumineuse et une hypertrophie (M) ; signes microscopiques de changements rénaux caractérisés par une hyperplasie épithéliale et la présence de pigments endogènes dans les tubes contournés proximaux (M), et formation de gouttelettes et de cylindres hyalins dans les tubules corticaux dilatés (F).</p> <p>1000 mg/kg : ↓ du poids corporel moyen (M) ; ↑ du poids absolu et relatif des glandes surrénales (M) ; ↑ du poids relatif des glandes surrénales (F convalescentes) ; hypertrophie importante du foie (F) ; signes microscopiques de changements hépatiques caractérisés par la présence de pigments endogènes dans les cellules de Kupffer (M) et les hépatocytes (F), et dégénérescence vacuolaire (F) ; signes microscopiques de changements rénaux caractérisés par une fibrose glomérulaire et une dégénérescence vacuolaire épithéliale des tubules corticaux (M), une hyperplasie épithéliale et des pigments endogènes dans les tubes contournés proximaux (F).</p> <p>À l'exception de l'augmentation du taux d'azote aminé uréique, de la variation du poids relatif des surrénales (femelles) et du foie, de la présence de cylindres hyalins (chez les deux sexes), de gouttelettes hyalines dans les tubules dilatés (mâles) et de l'hyperplasie épithéliale dans les tubes contournés proximaux (mâles) à la dose de 1000 mg/kg, tous les changements observés étaient réversibles à la fin de la période de convalescence.</p>

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux /dose	Durée	Observations
Chiens	Orale (capsules de gélatine)	600	2 M / 2 F	10 jours	Raideur des mouvements, démarche compensée (steppage), léger effet sédatif et mydriase ; ↓ du poids corporel et de la consommation de nourriture ; ↑ des activités des ALAT, des ASAT et de la phosphatase alcaline ; ↓ du taux d'hémoglobine et d'érythrocytes et légère leucocytose ; ↑ du poids absolu et relatif du foie. On n'a observé aucun changement macroscopique ou microscopique associé au traitement dans les organes ou les tissus.
Chiens	Orale (capsules de gélatine)	0, 60, 200, 200 ou 600	3 M / 3 F	3 mois	≥ 60 mg/kg : ↑ du poids du foie (M et F). ≥ 200 mg/kg : Signes microscopiques d'↑ du taux d'hémosidérine dans les cellules de Kupffer du foie (M et F). 600 mg/kg : Fréquence variable des vomissements (M et F) ; ↑ des activités des ALAT et des ASAT (M) ; signes microscopiques d'↑ du taux d'hémosidérine dans les reins (M et F). On n'a observé aucun changement associé au traitement chez les animaux convalescents.
Chiens	Orale (capsules de gélatine)	0, 60, 200 ou 600→400*	8 M / 8 F	6 / 12 mois	≤ 200 mg/kg : Aucun symptôme. 600→400 mg/kg : ↓ de la consommation de nourriture (F) ; ralentissement de la prise de poids (F) ; légère atrophie des tissus thymiques chez les animaux sacrifiés pendant l'étude (F).

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

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux /dose	Durée	Observations et commentaires
GP 47779 (technique de synthèse 1)					
Rats	Orale (gavage)	0, 200, 600 ou 2000 dans une solution de CMC à 0,2 %	10 à 15 M / 10 à 15 F	3 mois	<p>≥ 200 mg/kg : ↑ du poids moyen absolu et relatif du foie ; signes microscopiques d'hypertrophie hépatocellulaire centrilobulaire.</p> <p>≥ 600 mg/kg : Effet sédatif, léthargie, anomalie de la posture pendant le mouvement et distension de l'abdomen avec tension musculaire ; retard de croissance ; signes microscopiques de nécrose occasionnelle des hépatocytes.</p> <p>2000 mg/kg : ↓ de la consommation de nourriture ; ↑ des activités des ALAT et légère thrombocytopénie ; signes microscopiques de pigments excessifs dans les hépatocytes.</p> <p>Tous les changements étaient au moins partiellement réversibles au terme de la période de convalescence. Les changements hépatiques ont été attribués à une induction enzymatique.</p>
Rats	Orale (alimentation)	0, 52, 164 ou 549 (M) ou 0, 57, 187 ou 606 (F)	30 M / 30 F	6 mois	<p>≥ 52/57 mg/kg : ↓ proportionnelle à la dose du gain pondéral moyen et de la consommation de nourriture ; ↑ du temps de thrombine moyen.</p> <p>≥ 187 mg/kg : ↑ du taux moyen d'ALAT et de phosphatase alcaline (F).</p> <p>Aucun changement macroscopique ou microscopique associé au traitement n'a été observé dans les organes ou les tissus.</p> <p>Tous les changements cliniques associés au traitement étaient réversibles au terme de la période de convalescence.</p>
Chiens	Orale (capsules)	0, 60, 200 ou 600→400 *	3 M / 3 F	3 mois	<p>60 mg/kg : Aucun symptôme. Tremblements musculaires passagers chez 1 F seulement ; diminution du taux de croissance chez 2 chiens.</p> <p>≥ 200 mg/kg : Ataxie, léthargie, tremblements musculaires localisés ou généralisés, salivation et vomissements ; ↓ de la consommation de nourriture ou du poids corporel ; anémie légère ou marquée chez certains animaux ; signes microscopiques d'hématopoïèse extramédullaire dans la rate et présence d'hémossidérine dans l'épithélium des tubes contournés proximaux des reins.</p> <p>600→400 mg/kg : ↑ du taux sérique de sodium et ↓ du taux de potassium et d'albumine chez certains animaux ; ↓ du poids absolu et relatif du cœur ; signes macroscopiques de carence en graisse corporelle, d'hypertrophie ou de distension de la vésicule biliaire, d'hypertrophie de la rate, et d'atrophie et d'hémorragie du thymus ; signes microscopiques de changements hépatocellulaires centrilobulaires, hématopoïèse extramédullaire marquée dans la rate, atrophie du thymus, élévation modérée des granules de pigments dans l'épithélium des tubes contournés des reins,</p>

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux /dose	Durée	Observations et commentaires
					et ↓ de la spermatogenèse. Tous les changements étaient réversibles au cours de la période de convalescence.
Chiens	Orale (capsules)	0, 30, 100 ou 300→200**	8 M / 8 F	6 à 12 mois	≥ 30 mg/kg : Ataxie et tremblements ; ↑ du taux sérique de sodium. ≥ 100 mg/kg : Vomissements, salivation, dépression, diminution de l'activité, opisthotonos, raideur musculaire, dilatation des pupilles, larmolement, dépression du réflexe de redressement et accélération de la respiration ; ↑ du taux de phosphatase alcaline ; ↓ des paramètres des érythrocytes ; ↑ du poids absolu et relatif du foie. 300→200 mg/kg : ↓ de l'activité locomotrice, léthargie, décubitus ou prostration, nystagmus, maigreur, mouvements saccadés ou oscillants de la tête, instabilité, ptose, relâchement de la membrane nictitante, exophtalmie, anorexie et déshydratation ; pertes de poids transitoires au début du traitement, diminution du gain pondéral et de la consommation totale de nourriture ; ↓ du nombre de réticulocytes. On n'a observé aucun changement macroscopique ou microscopique associé au traitement dans les organes ou les tissus. La majorité des changements associés au médicament étaient réversibles au terme de la période de convalescence.
Rats	i.v.	0, 5, 12,5 ou 25 dans une solution de glucose à 5 %	5 M / 5 F	14 jours	5 mg/kg : Aucun effet statistiquement significatif. ≥ 12,5 mg/kg : Administration du médicament suivie presque tous les jours d'une respiration irrégulière chez la totalité des animaux.
Chiens	i.v.	3 ou 10 dans une solution de glucose à 5 %	3 M / 3 F	14 jours	≥ 3 mg/kg : Signes cliniques transitoires de vomissements, de diarrhée et de salivation minimales à légers. 10 mg/kg : Signes histopathologiques d'atrophie minimale à légère du thymus (M), probablement associés au stress et secondaires aux signes cliniques. Absence de décès et d'effets sur le poids corporel et la consommation de nourriture, ainsi que sur les paramètres ophtalmologiques, neurologiques, cardiographiques ou pathologiques cliniques. Il existe une corrélation entre les signes cliniques minimaux à légers associés au traitement et la stimulation du SNC, mais on considère qu'elle n'a aucune portée toxicologique.
Rats	Orale (gavage)	0, 50, 200, 600 ou 2000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	10 à 12 M / 10 à 12 F	13 sem.	≥ 50 mg/kg : ↑ de la consommation d'eau (M et F) ; échinocytose, polyurie et protéinurie (M et F) ; ↑ du taux d'albumine (M) ; ↑ du taux d'acides biliaires, de protéines totales, de globulines et de calcium (F) ; ↓ du nombre d'éosinophiles (M) ; ↑ du poids moyen absolu et relatif du foie (M et F). ≥ 200 mg/kg : Coloration périnéale par voie humide ou sèche et salivation (F) ; ↑ du

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux /dose	Durée	Observations et commentaires
					<p>cholestérol total (M et F) ; ↑ du taux d'acides biliaires, de protéines totales, de calcium et de phosphore inorganique (M) ; ↑ du taux total de bilirubine et d'albumine (F) ; hypertrophie hépatocellulaire (M et F).</p> <p>≥ 600 mg/kg : Ataxie, déshydratation et hypoactivité (M et F) ; halètement, salivation et coloration périnéale par voie humide (M) ; inactivité et larmolement (F) ; ↓ du poids corporel moyen et du pourcentage de gain pondéral (M) ; ↑ du taux d'hémoglobine, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), du volume globulaire moyen (VGM) et du taux de gamma-GT (M) ; ↑ du taux de phosphore inorganique (F) ; ↓ de la concentration de glucose et de triglycérides (M et F) ; ↓ du temps de prothrombine (M) ; néphropathie (M).</p> <p>2000 mg/kg : Décès (2 M et 1 F) ; râles, décubitus et taches sur la fourrure (M et F) ; inactivité, larmolement et coloration périnéale par voie sèche (M) ; halètement (F) ; ↓ du poids corporel moyen et du pourcentage de gain pondéral (F) ; ↓ de la consommation moyenne de nourriture (M et F) ; ↑ de l'hématocrite et de la bilirubine totale (M) ; ↑ du VGM et du taux de gamma-GT (F) ; ↓ de la numération leucocytaire et lymphocytaire (M et F) ; ↓ de la numération éosinophile (F).</p>

Carcinogénicité

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

Chez les deux sexes, on a noté une hyperplasie ou une hypertrophie des follicules thyroïdiens. Les tumeurs hépatocellulaires appelées « hépatomes » dans l'étude sur la carbamazépine et « nodules néoplasiques bénins » ou « carcinomes hépatocellulaires malins » dans l'étude sur l'oxcarbazépine peuvent être considérées comme similaires sur les plans histologique et biologique. On peut donc conclure que le traitement par la carbamazépine, l'oxcarbazépine ou le GP 47779 a entraîné des lésions hépatiques du même type chez les rats recevant un traitement prolongé, bien que l'on ait également observé des signes d'hépatotoxicité dans l'étude sur le GP 47779. Par ailleurs, on a également procédé à une étude sur le GP 47680 afin de déterminer, expérimentalement, ses répercussions sur la formation de foyers prolifératifs dans le foie du rat. Le phénobarbital a servi de référence. Par suite de l'administration de N-nitrosodiéthylamine, l'apparition de foyers GGT-positif a été favorisée par le phénobarbital (un promoteur connu du développement de foyers d'hépatocytes altérés) et le GP 47680 de manière similaire quant au nombre et à la taille des foyers observés. Les résultats de l'exposition à 2000 ppm de GP 47680 étaient comparables à ceux qui ont été obtenus après une exposition à 500 ppm de phénobarbital sur le plan de l'exacerbation des foyers (« effet promoteur »). Les changements hépatiques prolifératifs s'accompagnent d'une induction enzymatique qui pourrait être associée à l'hyperplasie ou à l'hypertrophie des follicules thyroïdiens observée dans l'étude sur le GP 47779. Ils ont donc une portée clinique négligeable, car l'effet inducteur de l'oxcarbazépine est beaucoup moins prononcé chez l'être humain. Les changements prolifératifs testiculaires ont été observés précédemment dans une étude au long cours sur la carbamazépine menée chez le rat, mais pas dans l'étude sur l'oxcarbazépine. On sait que le testicule du rat présente une sensibilité unique aux stimulus trophiques des cellules interstitielles, si bien que la portée clinique de ces tumeurs est négligeable. L'étiologie des tumeurs dans les voies reproductrices de la femelle n'est pas claire, mais pourrait être associée à l'altération du métabolisme des hormones reproductives résultant de l'induction des enzymes hépatiques ; on a observé une augmentation de l'incidence des cytologies acycliques dans l'étude sur la fertilité chez le rat

portant sur le GP 47779. On pourrait donc en conclure que le traitement par le GP 47779 modifie l'homéostasie hormonale.

Mutagénèse

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

Études sur la reproduction

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

Dans le cadre d'études habituelles de toxicité pour la reproduction chez des rongeurs et des lapins, des doses toxiques pour la mère d'oxcarbazépine et de MHD, ont causé une certaine augmentation de l'incidence de la mortalité embryonnaire ou un certain retard de croissance anténatal ou postnatal des rejetons. On a observé une élévation des malformations fœtales chez le rat dans une des huit études d'embryotoxicité menées avec l'oxcarbazépine et le MHD, à une dose (1000 mg/kg) ayant été extrêmement toxique pour la mère.

L'oxcarbazépine et le MHD traversent le placenta. Dans un cas, les concentrations plasmatiques de MHD étaient similaires chez le rejeton et la mère.

L'ensemble des données tirées des études animales indiquent qu'aux doses correspondant à celles qui sont employées chez l'humain, le pouvoir tératogène de l'oxcarbazépine est faible.

RÉFÉRENCES

1. Wamil AW, Schmutz M, Portet C, Feldmann KF, McLean MJ. Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures. *European J. Pharmacol.* 1994 (271): 301-8
2. Waldmeier P.C., Baumann P.A., Wicki P., Feldtrauer J.-J., Stierlin C., Schmutz M. Similar potency of carbamazepine, oxcarbazepine and lamotrigine to inhibit veratrine- or electrically-induced release of glutamate and other neurotransmitters. *Neurology* 1995; 45:1907-13
3. Waldmeier P.C., Martin P., Stöcklin K., Portet C., Schmutz M.: Effect of carbamazepine, oxcarbazepine and lamotrigine on the increase in extracellular glutamate elicited by veratridine in rat cortex and striatum. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996; 354:164-72
4. Calabresi P, De Murtas M, Stefani A, Pisani A, Sancesario G, Mercuri NB, Bernardi G. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. I. Modulation of corticostriatal synaptic transmission. *Epilepsia* 1995 (36): 990-6
5. Stefani A, Pisani A, De Murtas M, Mercuri NB, Marciani MG, Calabresi P. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. II. Modulation of high-voltage-activated calcium currents. *Epilepsia* 1995 (36): 997-1002
6. Kubova H, Mares P. Anticonvulsant actions of oxcarbazepine, hydroxycarbamazepine, and carbamazepine against metrazol-induced motor seizures in developing rats. *Epilepsia* 1993;34:188-92
7. Schuetz H, Feldmann KF, Faigle JW et al. The metabolism of ¹⁴C-oxcarbazepine in man. *Xenobiotica* 1986; 16: 769-78.
8. Patsalos PN, Elyas AA, Zakrzewska JM. Protein binding of oxcarbazepine and its primary metabolite, 10-hydroxycarbamazepine, in patients with trigeminal neuralgia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990, 39:413-15.
9. Buelau P, Paar WD and von Unruh GE. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34: 311-13.
10. Hooper WD, Dickinson RG, Dunstan PR, Pendlebury SC and Eadie, MJ. Oxcarbazepine: Preliminary clinical and pharmacokinetic studies on a new anticonvulsant. *Clin. Exp. Neurol.* 1987; 24: 105-12.
11. Degen PH, Flesch G, Cardot JM, Czendlik C and Dieterle W. The influence of food on the disposition of the antiepileptic oxcarbazepine and its major metabolites in healthy

- volunteers. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 1994; 15: 519-26.
12. Rouan MC, Lecaillon JB, Godbillon J, Menard F, et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 161-7.
 13. Larkin JG, McKee PJ, Forrest G, Beastall GH, Park BK, Lowrie JI et. al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin.* 1991, 31:35-71.
 14. McKee PJW, Blacklaw J, Forrest G, Gillham RA, Walker SM, Connelly D, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin patients. *Br J Clin Pharmac* 1994, 37:27-32.
 15. Nation RL, Evans AM, and Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin. *Clinical Pharmacokinetics* 1990; 18: 37-60.
 16. Hulsman JAR, Rentmeester TW, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW *et al.* Effects of felbamate on the pharmacokinetics of monohydroxy metabolites of oxcarbazepine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1995; 58: 383-89.
 17. Zaccara G, Gangemi PF, Bendoni L, Menge GP, Schwabe S and Monza GC. Influence of single and repeated doses of oxcarbazepine on the pharmacokinetic profile of felodipine. *Therapeutic Drug Monitoring* 1993; 15: 39-42.
 18. Keränen T, Jolkkonen J, Jensen PK, Menge GP and Andersson P. Absence of interaction between oxcarbazepine and erythromycin. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 86: 120-3.
 19. Keränen T, Jolkkonen J, Klosterskov-Jensen P and Menge GP. Oxcarbazepine does not interact with cimetidine in healthy volunteers. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 85: 39-42.
 20. Mogensen PH, Jørgensen L, Boas J, Dam M, Vesterager A, Flesch G et. al. Effects of dextropropoxyphene on the steady-state kinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 85: 14-7.
 21. Isojärvi JIT, Pakarinen A, Rautio A, Pelkonen O and Myllylä VV. Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 47: 461-4.
 22. Christe W, et al. A double-blind, controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epi Res* 1997;26:451-60
 23. Bill AP, et al. A Double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epi Res* 1997;27:195-204

24. Guerreiro M, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine *versus* phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epi Res* 1997;27:205-213.
25. Fisher RS, et.al. Open-label pilot study of oxcarbazepine for inpatients under evaluation for epilepsy surgery. *Drug Dev Res* 1996; 38:43-49
26. Novartis Pharma Canada Inc. Monographie de produit Trileptal (oxcarbazépine) comprimés dosés à 150 mg, 300 mg et à 600 mg. Numéro de contrôle de la présentation : 208369. Date de révision : 24 Octobre 2017.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Sandoz Oxcarbazepine
Comprimés d'oxcarbazépine

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Oxcarbazepine et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Sandoz Oxcarbazepine. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament?

Sandoz Oxcarbazepine est un médicament appartenant à la classe des anticonvulsivants ou antiépileptiques (médicaments contre l'épilepsie).

L'épilepsie est un trouble cérébral qui entraîne des crises répétées et des convulsions. Ces convulsions sont attribuables à une défaillance passagère de l'activité électrique du cerveau. En temps normal, les cellules du cerveau coordonnent les mouvements du corps. Elles émettent des signaux électriques qui parcourent les nerfs pour atteindre les muscles de façon organisée et coordonnée. En présence d'épilepsie, les cellules du cerveau émettent trop de signaux de façon désorganisée. Ceci peut conduire à des mouvements musculaires non contrôlés que l'on désigne par le terme « crise d'épilepsie ».

Les crises d'épilepsie peuvent être réparties en deux grandes classes: les crises généralisées et les crises partielles. Les crises généralisées touchent une grande portion du cerveau, entraînent une perte de conscience et peuvent avoir des répercussions sur l'organisme entier. De plus, on distingue deux types de crises généralisées : les crises tonico-cloniques (grand mal) et les crises d'absence (petit mal).

Les crises partielles, pour leur part, touchent une région restreinte du cerveau (on parle alors d'épilepsie focale), mais elles peuvent s'étendre à tout le cerveau et entraîner par la suite une crise généralisée tonico-clonique (grand mal). Il existe deux types de crises partielles : les crises simples et les crises complexes. Au cours d'une crise partielle simple, le patient demeure conscient, alors que pendant une crise partielle complexe, il perd connaissance.

Sandoz Oxcarbazepine est utilisé pour le traitement des crises partielles.

En général, le médecin tente de choisir le médicament qui sera le plus efficace, mais, dans les cas plus graves, il doit parfois administrer deux médicaments ou plus pour maîtriser l'épilepsie. Sandoz Oxcarbazepine peut être administré seul (c.-à-d., en monothérapie) ou en association avec d'autres antiépileptiques.

Ce médicament vous a été prescrit pour traiter votre affection (ou celle de votre enfant). Ne laissez personne d'autre s'en servir.

Comment agit-il?

On croit que Sandoz Oxcarbazepine agit en régularisant l'activité des cellules nerveuses « trop excitables » du cerveau, ce qui peut contribuer à supprimer ou à réduire la fréquence des crises.

Quand ne doit-on pas l'utiliser?

Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oxcarbazépine, à l'acétate d'eslicarbazépine (une autre substance active apparentée à l'oxcarbazépine) ou à toute autre substance énumérée à la section intitulée *Quels sont les ingrédients non médicinaux?*

Quel est l'ingrédient médicinal?

oxcarbazépine.

Quels sont les ingrédients non médicinaux?

Chaque comprimé contient: silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, hypromellose, crospovidone, stéarate de magnésium, macrogol 8000, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune et/ou noir et/ou rouge.

Sous quelle forme est-il offert?

Sandoz Oxcarbazepine est disponible sous forme de comprimés dosés à 150 mg, à 300 mg et à 600 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, ont été signalés au cours de l'administration d'oxcarbazépine. On a également observé d'autres effets secondaires, notamment : faible nombre de globules blancs, dépression de la moelle osseuse et hépatite. Votre médecin doit d'exercer une surveillance étroite, assortie de fréquents examens de laboratoire, pendant toute la durée du traitement par Sandoz Oxcarbazepine afin de dépister aussitôt que possible tout signe d'anomalies du sang. Votre médecin doit mettre fin à votre traitement à la moindre manifestation de dépression de la moelle osseuse.
- **Peau** : Des réactions graves et parfois mortelles appelées *érythrodermie bulleuse avec épidermolyse* et *syndrome de Stevens-Johnson* ont été signalées en association avec l'emploi d'oxcarbazépine. 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 Sandoz Oxcarbazepine et si c'est le cas, il mettra fin au traitement.

Point importants à mentionner à votre médecin avant de prendre Sandoz Oxcarbazepine

- Si vous avez déjà présenté une sensibilité inhabituelle (éruption cutanée ou tout autre signe d'allergie) à la carbamazépine ou à un autre médicament. Si vous avez déjà manifesté une réaction allergique à la carbamazépine, le risque que vous soyez également allergique à Sandoz Oxcarbazepine est de 25 à 30 %.
- Si vous souffrez d'une maladie rénale.
- Si vous souffrez d'une maladie hépatique (du foie) grave.
- Si vous prenez des diurétiques (médicaments qui aident les reins à éliminer le sel et l'eau en augmentant la production d'urine).
- Si vous présentez une maladie cardiaque s'accompagnant d'essoufflement et d'enflure des pieds ou des jambes due à une accumulation de liquide.
- Si vous savez que votre taux sanguin de sodium est faible.
- Si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir, ou encore si vous allaitez (**consultez la section *Quelles précautions particulières devraient prendre les femmes enceintes et celles qui allaitent?***).
- Si vous prenez d'autres médicaments (**consultez la section *INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT : Peut-on prendre Sandoz Oxcarbazepine si l'on prend d'autres médicaments?***).
- Si vous présentez des antécédents personnels ou familiaux de troubles osseux.

Si l'un de ces énoncés illustre une situation que vous avez déjà connue, il faut en parler à votre médecin.

Si vous êtes une femme qui prend un contraceptif hormonal (p. ex. « la pilule »), il faut savoir que Sandoz Oxcarbazepine peut en diminuer l'efficacité. Vous devez donc utiliser une autre méthode contraceptive ou ajouter une méthode contraceptive non hormonale à la pilule pendant le traitement par Sandoz Oxcarbazepine. Cette

mesure devrait aider à prévenir une grossesse non désirée. Si vous observez des saignements vaginaux irréguliers ou des tachetures, parlez-en à votre médecin sans attendre. Si vous avez des questions sur le sujet, posez-les à votre médecin ou à un professionnel de la santé.

N'arrêtez pas de prendre Sandoz Oxcarbazepine sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Pour prévenir une aggravation soudaine de vos crises, vous ne devez jamais cesser brusquement de prendre votre médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'emploi de ce médicament, consultez votre médecin.

Sandoz Oxcarbazepine altérera-t-il votre capacité à conduire ou à faire fonctionner des machines?

Il est important de demander à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines sans danger. En effet, Sandoz Oxcarbazepine peut vous rendre somnolent ou étourdi, ou causer une vision trouble, une vision double, un manque de coordination des muscles ou une baisse du niveau de conscience, surtout au début du traitement, et peut altérer votre capacité à faire fonctionner une machine ou à conduire un véhicule automobile.

Quelles précautions particulières devraient prendre les femmes enceintes et celles qui allaitent?

Vous devez avertir votre médecin si vous êtes enceinte, si vous souhaitez le devenir ou si vous allaitez. Il est important de maîtriser l'épilepsie pendant la grossesse. Toutefois, la prise d'antiépileptiques pendant la grossesse présente un risque pour votre bébé. Votre médecin vous parlera des avantages et des risques, afin de vous aider à décider si vous devez ou non prendre Sandoz Oxcarbazepine.

N'arrêtez pas de prendre Sandoz Oxcarbazepine pendant la grossesse sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

Durant la grossesse, il est possible d'observer une diminution graduelle de la quantité de l'ingrédient actif de Sandoz Oxcarbazepine dans votre sang. À titre préventif, pour s'assurer que le taux sanguin de l'ingrédient actif est adéquat pour maîtriser vos crises d'épilepsie, votre médecin pourrait vous recommander de subir des tests sanguins périodiques tout au long de votre grossesse.

L'ingrédient actif de Sandoz Oxcarbazepine passe dans le lait maternel et peut donc entraîner des effets indésirables chez les enfants nourris au sein. C'est pourquoi vous ne devez pas utiliser Sandoz Oxcarbazepine durant l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant que vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Peut-on prendre Sandoz Oxcarbazepine si l'on prend d'autres médicaments?

Avant de prendre un autre médicament pendant votre traitement par Sandoz Oxcarbazepine, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette recommandation concerne aussi bien les médicaments sur ordonnance que les médicaments en vente libre, parce qu'ils peuvent interagir avec Sandoz Oxcarbazepine et en particulier :

- les contraceptifs hormonaux (p. ex., la pilule anticonceptionnelle) (**consultez la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- d'autres antiépileptiques (la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne;
- la rifampicine;
- les antagonistes calciques, p. ex., la félodipine (type de médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle);
- les médicaments qui réduisent le taux de sodium dans le sang, p. ex., les diurétiques (médicaments qui aident les reins à éliminer le sel et l'eau en augmentant la production d'urine);
- les médicaments qui contrôlent votre système immunitaire (p. ex., la cyclosporine).

Quels sont les aliments et les boissons qu'il faut éviter?

L'alcool peut augmenter les effets sédatifs (peut vous faire dormir) de Sandoz Oxcarbazepine. Évitez de consommer de l'alcool dans la mesure du possible et demandez conseil à votre médecin à ce sujet.

MODE D'EMPLOI

Sandoz Oxcarbazepine peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

Prenez votre médicament conformément aux directives de votre médecin ou de votre pharmacien.

Sandoz Oxcarbazepine doit être pris deux fois par jour, tous les jours à peu près à la même heure, à moins d'avis contraire de votre médecin. La prise de Sandoz Oxcarbazepine à la même heure tous les jours optimise la maîtrise de l'épilepsie. C'est également une bonne façon de vous aider à ne pas oublier de prendre Sandoz Oxcarbazepine.

La dose de départ habituelle de Sandoz Oxcarbazepine chez l'adulte (incluant les personnes âgées) est de 600 mg par jour. Prenez soit un comprimé dosé à 300 mg deux fois par jour, soit deux comprimés dosés à 150 mg deux fois par jour. Cette dose peut être augmentée graduellement au besoin, jusqu'à l'obtention des meilleurs résultats possibles. Ceux-ci sont généralement atteints entre 600 et 2400 mg par jour.

Si Sandoz Oxcarbazepine est pris avec un autre antiépileptique, une dose allant de 600 à 1200 mg par jour peut donner les meilleurs résultats. Votre médecin décidera quelle est la meilleure dose de Sandoz Oxcarbazepine si vous prenez un autre antiépileptique.

Chez les patients atteints de maladies rénales (dont la fonction rénale est altérée), la dose de départ est diminuée de moitié. Dans le cas des enfants, la posologie sera calculée par le médecin en fonction du poids de l'enfant. La dose de départ se situe entre 8 et 10 mg/kg de poids corporel par jour, administrés en deux prises.

Votre médecin vous informera de la durée de votre traitement (ou de celui de votre enfant) par Sandoz Oxcarbazepine. La durée de votre traitement dépendra du type d'épilepsie dont vous souffrez (ou dont votre enfant souffre). Il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant de nombreuses années pour maîtriser l'épilepsie. **Ne modifiez pas la dose que vous prenez et n'arrêtez pas votre traitement sans en parler à votre médecin auparavant.**

Surdosage :

Si vous avez pris beaucoup plus de comprimés que vous l'a prescrit votre médecin, communiquez immédiatement avec votre médecin, l'hôpital le plus près ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne vous sentez pas malade. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux.

Dose oubliée :

Si vous n'avez oublié qu'une seule dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Par contre, si l'heure de prendre votre prochaine dose approche, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Continuez simplement à suivre votre horaire d'administration habituel. Ne doublez jamais la dose.

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

COMMENT TRAITER LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables ci-dessous comptent parmi les plus fréquents.

- Fatigue, somnolence, étourdissements et instabilité
- Céphalées
- Nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, constipation
- Vision double, mouvements involontaires des yeux, troubles de la vue
- Anxiété, nervosité, sentiment de dépression, sautes d'humeur, troubles de la mémoire, difficulté à se concentrer, apathie (sentiment d'indifférence ou de perte d'intérêt), agitation, confusion
- Tremblements, troubles de la coordination des muscles, faiblesse
- Acné, chute des cheveux

- Gain de poids

Des cas de troubles osseux, telles l'ostéopénie et l'ostéoporose (amaigrissement des os), et de fractures ont été signalés chez des patients recevant un traitement prolongé par l'oxcarbazépine.

Si un effet secondaire survient et s'aggrave, ou si vous remarquez tout autre effet secondaire non mentionné dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Obtenez sans délai un traitement médical d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Signes d'une diminution du nombre de globules blancs : infections fréquentes occasionnant de la fièvre, maux de gorge, ulcères de la bouche		√	
Rare	Idées et comportement suicidaires : idées, plans et gestes dans le but de se tuer ou de se faire du mal		√	
Très rare	Réactions allergiques : enflure des lèvres, des paupières, de la face, de la gorge, ou de la bouche, accompagnée de difficultés à respirer, à parler ou à avaler			√
	Signes de réactions d'hypersensibilité : éruption cutanée, fièvre, enflure des			√

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Obtenez sans délai un traitement médical d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
ganglions lymphatiques et douleur musculaire et articulaire			
Signes d'une réaction cutanée grave : Vésicules sur la peau et/ou les muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou génitales			√
Signes de lupus érythémateux disséminé : plaques de couperose sur le visage pouvant être accompagnées de fatigue, de fièvre, de nausées et de perte d'appétit			√
Signes d'une diminution du nombre de globules sanguins : Fatigue, essoufflement lors de l'exercice, teint pâle, maux de tête, frissons, étourdissements, infections fréquentes occasionnant de la fièvre, maux de gorge, ulcères de la bouche		√	
Signes d'une diminution du nombre de plaquettes sanguines :		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Obtenez sans délai un traitement médical d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
saignements ou ecchymoses survenant plus facilement qu'à la normale, saignements de nez, plaques rougeâtres ou violacées ou taches inexplicables sur la peau			
Faible taux sanguin de sodium : manque d'énergie, confusion, spasmes musculaires ou aggravation marquée des convulsions		√	
Signes d'hépatite : Symptômes tels que nausées, perte d'appétit, vomissements accompagnés de démangeaisons, douleur dans le haut de l'abdomen (de l'estomac), jaunissement de la peau ou des yeux		√	
Symptômes évoquant la grippe accompagnés de troubles du foie		√	
Signes d'un ralentissement de la glande thyroïde : Prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire,		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Obtenez sans délai un traitement médical d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
sensation de froid			

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez les comprimés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). N'utilisez pas Sandoz Oxcarbazepine passé la date de péremption qui figure sur l'étiquette.

N'utilisez pas Sandoz Oxcarbazepine si son emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.

Gardez Sandoz Oxcarbazepine hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>;
- par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789;
 - par la poste, au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont

disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au :
1-800-361-3062

ou par demande écrite à :
145 Jules Léger
Boucherville, Québec, Canada
J4B 7K8

ou par courriel à :
medinfo@sandoz.com

ou sur www.sandoz.ca

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 5 janvier 2018