

Monographie de produit

^{Pr}**TARO-CARBAMAZEPINE** en comprimés, 200 mg
(comprimés de carbamazépine, norme de Taro)

^{Pr}**TARO-CARBAMAZEPINE** en comprimés à croquer, 100 mg et 200 mg
(comprimés à croquer de carbamazépine)

^{Pr}**TARO-CARBAMAZEPINE** en comprimés à libération contrôlée, 200 mg et
400 mg
(comprimés à libération contrôlée de carbamazépine, norme de Taro)

^{Pr}**TARO-CARBAMAZEPINE** en suspension (100 mg/5 mL)
(suspension orale de carbamazépine, USP)

Anticonvulsivant

Soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau

Antimaniaque

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date de révision :
31 août 2018

Numéro de contrôle : 218942

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ...	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	27
SURDOSAGE	29
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ CLINIQUE	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
ESSAIS CLINIQUES	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE	42
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	51

PrTARO-CARBAMAZEPINE
(carbamazépine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés; 200 mg	Cellulose microcristalline, carboxyméthyl-cellulose sodique, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium.
Orale	Comprimés à croquer; 100 mg et 200 mg	Eudragit RS30D, phtalate de diéthyle, colorant rouge n° 40 de FD&C (laque d'aluminium), cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, saveur naturelle de cerise, sorbitol, stéarate de magnésium.
Orale	Comprimés à libération contrôlée; 200 mg et 400 mg	Eudragit RS30D, phtalate de diéthyle, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, fécule de maïs, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium.
Orale	Suspension; 100 mg/ cuillerée à thé (5 mL)	Acide citrique, colorant jaune n° 6 de FD&C, saveur d'orange, poloxamère 188, sorbate de potassium, propylèneglycol, eau purifiée, sucrose, solution de sorbitol, gomme xanthane.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Épilepsie :

Adultes (> 18 ans)

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

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

Pédiatrie (> 6 ans) :

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

Névrалgie du trijumeau :**Adultes (> 18 ans)**

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

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

Pédiatrie (< 18 ans)

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

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

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

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

Pédiatrie (< 18 ans)

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

Gériatrie (> 65 ans)

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

posologiques, Gériatrie).

CONTRE-INDICATIONS

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en Garde Sérieux et Précautions

SYSTÈME SANGUIN : Au cours de l'administration de carbamazépine, des effets indésirables graves, quoique peu fréquents, ont été signalés (très rares cas d'agranulocytose et d'anémie aplasique ayant entraîné la mort). Des cas de leucopénie, de thrombocytopénie et d'ictère hépatocellulaire ou cholestatique et d'hépatite ont également été signalés. Il faut toutefois noter que, dans la plupart des cas, la leucopénie et la thrombocytopénie ont été passagères et n'ont pas été le signe d'une anémie aplasique ou d'une agranulocytose. Il importe donc d'employer TARO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) 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 TARO-

CARBAMAZEPINE à la moindre manifestation de dépression médullaire osseuse importante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Les allèles HLA (*Human Leukocyte Antigens*)-A*3101 et HLA-B*1502 peuvent être des facteurs de risque de survenue de graves réactions cutanées dues au médicament. Des études à l'échelle du génome, menées de façon rétrospective auprès de populations japonaises et nord-européennes, ont permis de constater un lien entre les réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption cutanée maculopapulaire) associée 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, une variante héréditaire du gène HLA-B, qui se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'Asie†. Par conséquent, on recommande aux médecins d'envisager le dépistage par génotype des allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 dans les populations qui présentent une prédisposition génétique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Ascendance et allèle du gène HLA-A et Ascendance et allèle du gène HLA-B). Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus de renseignements, l'emploi de TARO-CARBAMAZEPINE et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les porteurs des allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Ascendance et allèle du gène HLA-A; 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 TARO-CARBAMAZEPINE 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

† 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.

syndrome de Stevens-Johnson ou d'une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, on ne doit pas reprendre l'administration de TARO-CARBAMAZEPINE 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 TARO-CARBAMAZEPINE.

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

Pharmacogénomique

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

Ascendance et allèle du gène HLA-A

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

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

Ascendance et allèle du gène HLA-B

Des études ayant réuni de faibles échantillons de patients chinois d'ethnie Han et origine thaïlandaise 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 la carbamazépine chez les patients d'ascendance asiatique. Les médecins devraient par conséquent envisager le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B*1502 chez ces patients. Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information, l'emploi de TARO-CARBAMAZEPINE et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502.

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

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

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

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

Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une réaction cutanée grave telle que le

syndrome de Stevens-Johnson ou l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse apparaissent, cesser immédiatement l'administration de TARO-CARBAMAZEPINE.

Hypersensibilité

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

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

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

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

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

Généralités

Une tolérance envers l'action de la carbamazépine peut se manifester après quelques mois de traitement et il faut chercher à la dépister (voir **PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**).

TARO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être administré en concomitance avec la delavirdine, un agent antirétroviral, en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance à la delavirdine ou à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Effets anticholinergiques

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

Chutes

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

Excipients spéciaux

La suspension orale de carbamazépine contient des parahydroxybenzoates pouvant causer des réactions allergiques (possiblement à retardement).

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Cardiovasculaire

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

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

Troubles osseux

L'emploi prolongé d'antiépileptiques, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, 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.

Endocrinien/métabolisme

Patients présentant une intolérance au fructose

TARO-CARBAMAZEPINE comprimés à croquer et la suspension orale contiennent du sorbitol et ne

devrait donc pas être administrée aux patients aux prises avec un trouble héréditaire rare d'intolérance au fructose.

Hyponatrémie

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

Hypothyroïdie

Puisque la carbamazépine peut réduire les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes par induction enzymatique, il faut augmenter la dose de l'hormonothérapie substitutive de la thyroïde chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Au moment d'ajuster la posologie d'un tel traitement chez les patients sous TARO-CARBAMAZEPINE, particulièrement les enfants, il est conseillé de mesurer les taux d'hormones thyroïdiennes en raison du risque d'hypothyroïdie et d'effets indésirables à long terme sur la croissance associé à une variation non détectée du taux d'hormones thyroïdiennes.

Neurologique

Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie

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

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

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

Un certain nombre d'investigateurs ont signalé une détérioration des anomalies électroencéphalographiques en relation avec des altérations focales, et une plus grande fréquence d'enregistrements indiquant une activité bêta nulle lors de l'emploi de la carbamazépine en polythérapie (voir **PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**).

Conduite automobile et manœuvre de machines

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

Psychiatrique

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

Idées et comportement suicidaires

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

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

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

La méta-analyse a porté sur 43 892 patients ayant pris part aux essais cliniques comparatifs avec placebo. Chez quelque 75 % d'entre eux, le traitement visait une affection autre que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas non épileptiques, l'agent (antiépileptique ou placebo) était administré en monothérapie. En revanche, chez la plupart des quelque 25 % patients

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

Risque de suicide chez les patients atteints de trouble bipolaire

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

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

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

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

Fonction sexuelle/reproduction

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

Peau

Les réactions cutanées légères, par exemple, des cas isolés d'exanthème maculaire ou maculopapuleux, disparaissent habituellement en l'espace de quelques jours ou de quelques

semaines, à mesure que le traitement se poursuit ou à la suite d'une diminution de la dose. Il faut toutefois garder le patient sous surveillance étroite en raison de l'apparition possible, quoique rare, du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir **MISES EN GARDE SÉRIEUX ET PRÉCAUTIONS, RÉACTIONS CUTANÉES**).

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Grossesse

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

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

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

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

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

Surveillance et prévention

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

Chez le nouveau-né

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

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

Femmes aptes à procréer et méthodes de contraception

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE et au cours des 2 semaines suivant la dernière dose.

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

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

Femmes qui allaitent

La carbamazépine passe dans le lait maternel dans une proportion de 25 à 60 % de la concentration plasmatique. Il n'existe pas de données sur l'effet à long terme de l'allaitement, mais on a fait état de cas d'hépatite cholestatique chez des nouveau-nés exposés à la carbamazépine pendant l'allaitement. Il faut donc peser les avantages de

l'allaitement au sein par rapport aux risques pour le nourrisson avant de décider s'il faut cesser l'allaitement ou l'emploi de TARO-CARBAMAZEPINE et ce, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère. Il importe donc d'observer attentivement les nourrissons allaités par des mères qui reçoivent de la carbamazépine, afin de déceler toute manifestation indésirable telle que somnolence, réactions allergiques cutanées et troubles hépatobiliaires.

Gériatrie (> 65 ans) :

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

Surveillance et essais de laboratoire

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

Fonction médullaire

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

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

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

Fonction hépatique

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

d'aggravation de la dysfonction hépatique ou de maladie hépatique active.

Fonction rénale

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

Examens ophtalmiques

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

Concentrations plasmatiques

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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

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

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

Les effets indésirables suivants, observés dans le cadre d'essais cliniques, sont classés selon les termes du MedDRA. Les catégories de fréquence se fondent sur la convention suivante (CIOMS III) : fréquents ($\geq 1/10$); courants ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu courants ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); cas isolés ($< 1/10\ 000$).

Affections du système lymphatique ou sanguin

Fréquentes : leucopénie.

Courantes : éosinophilie, thrombocytopénie.

Rares : leucocytose, lymphadénopathie.

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

Troubles hépatiques

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

Cas isolés : insuffisance hépatique, trouble hépatique granulomateux.

Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés

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

Peu courants : dermatite exfoliative.

Rares : lupus érythémateux aigu disséminé, prurit.

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

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

Troubles du système nerveux

Fréquents : ataxie, étourdissements, somnolence.

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

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

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

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

Troubles cardiaques

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

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

Troubles vasculaires

Rares : hypertension ou hypotension.

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

Troubles psychiatriques

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

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

Troubles rénaux et urinaires

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

Troubles de l'appareil reproducteur

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

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : vomissements, nausées.

Courants : Sécheresse de la bouche et de la gorge.

Peu courants : diarrhée, constipation.

Rares : douleur abdominale.

Cas isolés : pancréatite, glossite, stomatite.

Troubles de la vue

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

Cas isolés : opacité cristallinienne, conjonctivite, changements rétiens.

Troubles auriculaires et labyrinthiques

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

Troubles endocriniens

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

Cas isolés : galactorrhée, gynécomastie.

Troubles métaboliques et nutritionnels

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

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

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

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

Troubles du système immunitaire

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

Cas isolés : réaction anaphylactique, angio-œdème, hypogammaglobulinémie.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquents : fatigue.

Modifications des résultats d'épreuves de laboratoire

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

Courantes : élévation de la phosphatase alcaline.

Peu courantes : élévation des transaminases.

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

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

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

Affections du système lymphatique ou sanguin : aplasie médullaire.

Troubles gastro-intestinaux : colite.

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

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

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

Modifications des résultats d'épreuves de laboratoire : diminution de la densité osseuse.

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Inhibition enzymatique

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 peut accroître les concentrations plasmatiques de carbamazépine et entraîner des effets indésirables. Les agents dont on sait ou on s'attend qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de carbamazépine comprennent les suivants :

cimétidine, danazol, diltiazem, macrolides, érythromycine, troléandomycine, clarithromycine, fluoxétine, fluvoxamine, néfazodone, loratadine, terfénadine, isoniazide, niacinamide, nicotinamide, propoxyphène, dérivés azolés (p. ex., kétoconazole, itraconazole, fluconazole), acétazolamide, vérapamil, jus de pamplemousse, inhibiteurs de la protéase, valproate[§].

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

On a établi l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine comme responsable de la formation du dérivé 10, 11-transdiol du métabolite 10, 11-époxyde de la carbamazépine. Aussi l'administration conjointe d'inhibiteurs de l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine risque-t-elle d'augmenter les concentrations plasmatiques de ce dernier. Le valproate, la quétiapine, le felbamate et la loxapine comptent au nombre des agents reconnus ou présumés capables d'inhiber l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine.

Induction enzymatique

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut accélérer le métabolisme de TARO-CARBAMAZEPINE, ce qui risque d'abaisser les concentrations sériques de

carbamazépine et l'effet thérapeutique. De même, l'interruption du traitement par un inducteur du CYP3A4 peut ralentir le métabolisme de la carbamazépine et faire augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Les agents dont on sait ou on s'attend qu'ils abaissent les concentrations plasmatiques de carbamazépine comprennent les suivants :

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

[‡] Diminue les concentrations de carbamazépine et augmentent celles du 10, 11-époxyde

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

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

Interactions médicament-médicament

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

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

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

Antibiotiques : doxycycline, rifabutine.

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

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

Antiémétiques : aprépitant.

Antiépileptiques : oxcarbazépine, clobazam, clonazépine, éthosuximide, primidone, acide valproïque, felbamate, lamotrigine, eslicarbazépine, zonisamide, tiagabine, topiramate. On a signalé que les concentrations plasmatiques de phénytoïne étaient augmentées ou réduites par la carbamazépine. On a également observé que la phénytoïne abaisse les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Afin d'éviter une intoxication à la phénytoïne et des concentrations sous-thérapeutiques de carbamazépine, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques

des deux médicaments durant la période d'adaptation posologique et d'ajuster la posologie en conséquence. Dans de rares cas, les concentrations de la méphénytoïne ont augmenté.

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

Anthelminthique : praziquantel, albendazole.

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

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

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

Anxiolytiques : alprazolam, midazolam.

Bronchodilatateurs ou médicaments anti-asthmatiques : théophylline.

Contraceptifs : contraceptifs hormonaux.

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

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

Médicaments employés pour traiter la dysfonction érectile : tadalafil.

Immunosuppresseurs : cyclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agents thyroïdiens : lévothyroxine.

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

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

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

Analgésiques, médicaments anti-inflammatoires : dextropropoxyphène, ibuprofène.

Androgènes : danazol.

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

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

Antiépileptiques : stiripentol, vigabatrine.

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

Antihistaminiques : terféndine, loratadine.

Antipsychotiques : loxapine, olanzapine, quétiapine.

Antituberculeux : isoniazide.

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

Inhibiteurs d'anhydrase carbonique : acétazolamide.

Médicaments cardiovasculaires : vérapamil, diltiazem.

Médicaments gastro-intestinaux : cimétidine, oméprazole.

Relaxants musculaires : oxybutynine, dantrolène.

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticlopidine.

Autres interactions : nicotinamide.

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

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de la carbamazépine

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

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

Antinéoplasiques : cisplatine ou doxorubicine.

Antituberculeux : rifampine.

Bronchodilatateurs ou médicaments anti-asthmatiques : théophylline, aminophylline.

Médicaments dermatologiques : isotrétinoïne.

Associations commandant une attention particulière

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Interférence avec les épreuves sérologiques

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Insuffisance rénale et hépatique : On ne dispose actuellement d'aucune donnée portant sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou

hépatique, quelle qu'en soit la gravité.

Posologie recommandée et modification posologique

Épilepsie

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

Prendre les comprimés, les comprimés à croquer et la suspension TARO-CARBAMAZEPINE en 2 à 4 doses fractionnées par jour.

La suspension et les comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE conviennent particulièrement aux patients qui ont de la difficulté à avaler des comprimés ou qui nécessitent un ajustement précis de la dose en début de traitement.

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

Adultes et enfants de plus de 12 ans

La dose initiale est de 100 à 200 mg, 1 ou 2 fois par jour, selon la gravité du cas et les antécédents thérapeutiques. On augmente ensuite graduellement la dose, en la fractionnant, jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse possible. La posologie optimale habituelle est de 800 à 1200 mg par jour. Dans de rares cas, des patients adultes ont reçu 1600 mg. Dès que les crises disparaissent et que l'état se stabilise, on réduit la dose très graduellement jusqu'à la plus petite dose efficace possible.

Enfants de 6 à 12 ans

La dose initiale est de 100 mg le premier jour administrée en plusieurs prises. On l'augmente ensuite graduellement de 100 mg par jour jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse possible, sans généralement dépasser 1000 mg par jour. Dès que les crises disparaissent et que

l'état se stabilise, on réduit la dose très graduellement jusqu'à la plus petite dose efficace possible.

Traitement d'association

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

Névralgie du trijumeau

La dose initiale quotidienne doit être faible; on recommande 200 mg par jour en 2 prises de 100 mg. On peut ensuite augmenter la dose quotidienne totale par paliers de 200 mg par jour jusqu'à ce que la douleur soit soulagée. Il suffit généralement de 200 à 800 mg par jour pour obtenir ce résultat, bien qu'une dose quotidienne pouvant atteindre 1200 mg soit parfois nécessaire. La dose maximale recommandée est de 1200 mg/jour. Dès que le patient a éprouvé un soulagement soutenu de sa douleur, on doit essayer de réduire progressivement la dose jusqu'à la plus petite dose efficace possible. Étant donné que la névralgie du trijumeau se caractérise par des périodes de rémission, on doit tenter de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE à intervalles d'au plus trois mois, selon l'évolution clinique de chaque patient.

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

Manie et troubles bipolaires (maniaco-dépressifs)

La dose initiale doit être faible, soit de 200 à 400 mg par jour en plusieurs prises. Dans la manie aiguë, on peut toutefois amorcer le traitement avec des doses de 400 à 600 mg par jour. Augmenter graduellement cette dose jusqu'à la maîtrise des symptômes ou jusqu'à concurrence d'une dose quotidienne totale de 1600 mg. On augmentera la dose par paliers afin d'assurer la meilleure tolérance possible de la part du patient. La posologie habituelle s'étend de 400 à 1200 mg par jour que l'on administre en doses fractionnées. En traitement d'entretien, on continuera d'utiliser les doses qui ont permis d'obtenir une réponse et une tolérance optimales durant le traitement initial. En association avec le lithium et les neuroleptiques, on doit instituer le traitement à une faible dose, de 100 à 200 mg par jour, que l'on augmentera graduellement. Il est rarement nécessaire de dépasser 800 mg par jour lorsqu'on administre TARO-CARBAMAZEPINE en association avec les neuroleptiques et le lithium ou d'autres psychotropes, telles les benzodiazépines. Les taux plasmatiques se révèlent rarement utiles dans l'établissement de la thérapie des troubles bipolaires.

Administration

Bien agiter la suspension TARO-CARBAMAZEPINE avant l'usage parce qu'un mélange insuffisant pourrait entraîner l'administration de la mauvaise dose. Étant donné qu'une dose donnée de suspension TARO-CARBAMAZEPINE produit des concentrations maximales de

carbamazépine plus élevées que celles d'une dose équivalente de comprimés TARO-CARBAMAZEPINE, il est conseillé de commencer le traitement par une faible dose que l'on augmentera lentement pour éviter les effets indésirables. Quand on substitue la suspension TARO-CARBAMAZEPINE aux comprimés TARO-CARBAMAZEPINE, il faut administrer la même quantité (en mg) quotidienne de médicament, mais en doses plus petites et plus fréquentes (par exemple, passer de comprimés administrés deux [2] fois par jour à la suspension administrée trois [3] fois par jour).

SURDOSAGE

Dose létale la plus faible connue : estimée à 3,2 g (femme de 24 ans).
Doses les plus fortes avec survie : 80 g (homme de 34 ans); 34 g (fille de 13 ans); 1,4 g (fille de 23 mois).

Symptômes du surdosage

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

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

Système respiratoire : Dépression respiratoire, œdème pulmonaire.

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

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

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

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

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

Traitement de surdosage

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

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

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

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

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

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

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

On a recommandé une hémoperfusion sur charbon activé.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de la carbamazépine chez l'être humain est relativement lente. Après l'administration orale d'une dose unique de comprimés de carbamazépine et de comprimés à croquer de carbamazépine, les concentrations plasmatiques maximales de carbamazépine

inchangée sont atteintes en 4 à 24 heures. En ce qui concerne la quantité de carbamazépine absorbée, il n'existe pas de différence pertinente sur le plan clinique entre les diverses formes posologiques. Par contre, l'absorption de la suspension de carbamazépine est plus rapide que celle des comprimés, la concentration plasmatique atteignant son maximum en 2 heures. Quand elle est administrée 2 fois par jour, la suspension entraîne des pics et des creux plus marqués que ceux que l'on constate avec les comprimés. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont comparables entre la suspension de carbamazépine administrée 3 fois par jour et les comprimés de carbamazépine administrés 2 fois par jour, pour autant que la dose quotidienne totale soit la même.

Quelle que soit la présentation de la carbamazépine, l'ingestion de nourriture n'exerce pas une influence significative sur le taux d'absorption du médicament et la quantité absorbée.

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

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

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

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : En raison d'interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique de divers antiépileptiques, la posologie de TARO-CARBAMAZEPINE doit être établie avec précaution chez les patients âgés.

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Comprimés TARO-CARBAMAZEPINE : entreposer à 25 °C (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité et de la lumière. Entreposer dans l'emballage d'origine.

Comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE : entreposer à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité et de la lumière.

Comprimés à libération contrôlée TARO-CARBAMAZEPINE : entreposer entre 15 °C et 25 °C, protéger de l'humidité.

Suspension TARO-CARBAMAZEPINE : entreposer dans un contenant hermétiquement fermé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité et de la lumière. Jeter 2 mois après l'ouverture.

Conserver TARO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentations

Les comprimés TARO-CARBAMAZEPINE dosés à 200 mg sont ronds, de couleur blanche à blanc cassé; ils portent la marque « TC 200 » d'un côté et sont lisses et sécables de l'autre. Les

comprimés sont exempts de taches étrangères ou d'autres défauts. Offerts en flacons de 100 et de 500.

Les comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE dosés à 100 mg sont ronds, plats et blancs tachetés de rose, saveur de cerise; ils sont sécables d'un côté et portent la marque « TARO » au-dessus de la rainure et « 16 » au-dessous de la rainure. Offerts en flacons de 100 et de 500, et en plaquettes alvéolées de 50 et de 100.

Les comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE dosés à 200 mg sont ovales, plats et blancs tachetés de rose, saveur de cerise; ils sont sécables des deux côtés, un côté porte la marque « T » au-dessus de la rainure et « 27 » au-dessous de la rainure. Offerts en flacons de 100 et de 400.

Les comprimés à libération contrôlée TARO-CARBAMAZEPINE dosés à 200 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, en forme de capsule; ils portent la marque « T12 » d'un côté et sont sécables des deux côtés. Offerts en flacons de 100 et de 500.

Les comprimés à libération contrôlée TARO-CARBAMAZEPINE dosés à 400 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, en forme de capsule; ils portent la marque « T17 » d'un côté et sont sécables des deux côtés. Offerts en flacons de 100 et de 500.

La suspension TARO-CARBAMAZEPINE à 100 mg/5 mL est de couleur orangée. Offerte en flacons de 450 mL.

Composition

Les comprimés TARO-CARBAMAZEPINE dosés à 200 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de silice colloidal, stéarate de magnésium.

Les comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE dosés à 100 mg et à 200 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : Eudragit RS 30D, phtalate de diéthyle, colorant rouge n° 40 de FD&C (laque d'aluminium), cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, saveur naturelle de cerise, sorbitol, stéarate de magnésium.

Les comprimés à libération contrôlée TARO-CARBAMAZEPINE dosés à 200 mg et à 400 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : Eudragit RS30D, phtalate de diéthyle, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, fécule de maïs, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium.

La suspension TARO-CARBAMAZEPINE à 100 mg/5 mL contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, colorant jaune no 6 de FD&C, saveur d'orange, poloxamère 188, sorbate de potassium, propylène glycol, eau purifiée, sucrose, solution de sorbitol, gomme xanthane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

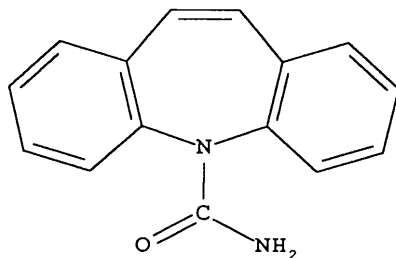
Substance médicamenteuse

Nom propre : Carbamazépine

Nom chimique : 5H-dibenzo (b,f) azépine-5 carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{15}H_{12}N_2O$ et 236,27 g/mol

Formule développée :



Description : La carbamazépine est une poudre de couleur blanche à blanc cassé, franchement soluble dans le chlorure de méthylène, modérément soluble dans l'acétone et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther.

Pouvoir rotatoire spécifique : Optiquement inactive

Point de fusion : 189 ° à 193 °C

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

ÉTUDES CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Comprimés de carbamazépine - libération immédiate

Une étude de biodisponibilité a été effectuée afin d'établir la bioéquivalence entre Taro-Carbamazépine en comprimés à libération immédiate et le produit de marque.

Une étude comparative pivot croisée de bioéquivalence, à répartition aléatoire et à deux périodes portant sur une dose unique de la carbamazépine en comprimés à libération immédiate à 200 mg à l'étude (Taro Pharmaceuticals Inc.) par rapport à la carbamazépine en comprimés à libération immédiate à 200 mg de référence (TegretoI^{MD} à 200 mg, Novartis Pharmaceuticals, Canada) a été menée à jeun chez des 23 sujets masculins en bonne santé.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
Carbamazépine en comprimés à libération immédiate à 200 mg

Carbamazépine ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) À partir des données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique par les moindres carrés Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	122,58 127,77 (26,17)	123,80 125,36 (15,99)	99,01	87,57 – 111,94
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2,56 2,58 (15,48)	2,46 2,51 (22,56)	103,89	99,96 – 107,97
T _{max} § (h)	13,42 (36,38)	12,13 (41,58)		

* Taro-Carbamazépine, comprimés à libération immédiate à 200 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)

† TegretoI^{MD}, comprimés à 200 mg (Novartis Pharmaceuticals, Canada) acheté au Canada

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% de CV)

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el} , n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de la K_{el} , comme le $T_{1/2}$ et l'ASC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Comprimés à libération contrôlée

Trois études de biodisponibilité ont été effectuées afin d'établir la bioéquivalence entre Taro-Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée et le produit de marque.

Les résultats des trois études sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Étude croisée à deux critères, portant sur des doses multiples, menée à jeun

Comprimés à libération contrôlée de carbamazépine (1 x 400 mg)

Carbamazépine (à partir des données mesurées)

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Taro-Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée à 400 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol ^{MD} CR* Comprimés à 400 mg (Ciba Geigy Canada)	Rapport des moyennes (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₁₂ (ng h/mL)	83 516 84 836 (18 %)	84 588 85 802 (17 %)	99	95 - 102
C _{max0-12} (ng/mL)	7 744 7 877 (18 %)	7 793 7 913 (18 %)	99	95 - 104
C _{min0-12} (ng/mL)	6 093 6 197 (18 %)	6 257 6 374 (20 %)	97	93 - 102
T _{max0-12} (h)	3 (45 %)	4 (42 %)		
Fluctuation (% Cav)	22 (28 %)	21 (27 %)		

Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) pour le T_{max} et la fluctuation.

*acheté au Canada

Étude croisée à trois critères, portant sur une dose unique, menée à jeun

Comprimés à libération contrôlée de carbamazépine (1 x 400 mg)

Carbamazépine (à partir des données mesurées)

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Taro-Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée à 400 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol ^{MD} CR* Comprimés à 400 mg (Ciba Geigy Canada)	Rapport des moyennes (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	120 626 123 331 (20 %)	13 3019 13 5128 (17 %)	91	87 - 95
C _{max} (ng/mL)	2 236,5 2 287 (21 %)	2 387 2 413 (15 %)	94	90 - 98
T _{max} (h)	33 (34 %)	28 (33 %)		

Représenté sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) pour le T_{max} et le T_{1/2}.

* acheté au Canada

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de la K_{el}, comme le T_{1/2} et l'ASC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Étude croisée à deux critères, portant sur une dose unique, menée après un repas

Comprimés à libération contrôlée de carbamazépine (1 x 400 mg)

Carbamazépine (à partir des données mesurées)

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Taro-Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée à 400 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol ^{MD} CR* Comprimés à 400 mg (Ciba Geigy Canada)	Rapport des moyennes (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	165 181 167 536 (17 %)	154 065 156 613 (17 %)	107	105 - 110
C _{max} (ng/mL)	3 055,4 3 097,7 (17 %)	2 896,0 2 921,4 (13 %)	106	103 - 109
T _{max} (h)	24,1 (28 %)	23,1 (25 %)		

Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) pour le T_{max} et le T_{1/2}.

* acheté au Canada

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de la K_{el}, comme le T_{1/2} et l'ASC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Comprimés à croquer

Deux études de biodisponibilité ont été effectuées afin d'établir la bioéquivalence entre Taro-Carbamazépine en comprimés à croquer et le produit de marque.

Les résultats des deux études sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Étude croisée à deux critères, portant sur une dose unique, menée à jeun

Comprimés à croquer (1 x 200 mg)

Carbamazépine (à partir des données mesurées et transformées)

non corrigées pour la puissance

Moyenne géométrique par les moindres carrés

Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Taro-Carbamazépine en comprimés à croquer à 200 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol Chewtabs ^{MD} * 200 mg (Novartis Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	115 138,04 116 314,33 (13,64)	109 777,59 113 494,35 (22,97)	104,88	96,95 – 113,46
C _{max} (ng/mL)	2467,54 2 480,22 (9,64)	2450,08 2507,89 (18,07)	100,71	93,73 – 108,21
T _{max} (h)	7,38 (44,68)	6,00 (49,42)		

Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) pour le T_{max} et le T_{1/2}.

* acheté au Canada

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de la K_{el}, comme le T_{1/2} et l'ASC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Étude croisée à deux critères, portant sur une dose unique, menée après un repas

Comprimés à croquer (1 x 200 mg)
Carbamazépine (à partir des données mesurées et transformées)
non corrigées pour la puissance
Moyenne géométrique par les moindres carrés
Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Taro-Carbamazépine en comprimés à croquer à 200 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol Chewtabs ^{MD*} 200 mg (Novartis Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	113 415,24 114 203,16 (11,81)	111 361,80 111 985,11 (10,97)	101,84	98,95 – 104,82
C _{max} (ng/mL)	2644,22 2652,59 (8,05)	2578,64 2589,71 (9,74)	102,54	100,00 – 105,15
T _{max} (h)	7,95 (32,51)	7,20 (31,99)		

Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) pour le T_{max} et le T_{1/2}.

* acheté au Canada

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de la K_{el}, comme le T_{1/2} et l'ASC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Suspension orale

Deux études de biodisponibilité ont été effectuées afin d'établir la bioéquivalence entre Taro-Carbamazépine en suspension orale et le produit de marque.

Une étude croisée de bioéquivalence, à répartition aléatoire et avec inversion de traitement de la carbamazépine en suspension administrée en dose unique a été menée à jeun chez des hommes adultes volontaires en bonne santé, âgés de 18 à 45 ans (n = 23) pour comparer la vitesse et l'ampleur de l'absorption de Taro-Carbamazépine en suspension orale à 100 mg/5 mL à celles du produit de référence canadien, Tegretol en suspension orale à 100 mg/5 mL, fabriqué par Novartis Canada.

Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Carbamazépine en suspension à 100 mg/5 mL

Carbamazépine (100 mg/5 mL) À partir des données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique par les moindres carrés Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC ₀₋₇₂ (µg*h/mL)	76,85 77,79 (14,771)	76,59 77,58 (15,726)	100,33	98,42 – 102,28
C _{max} (µg/mL)	1,84 1,86 (15,025)	1,84 1,87 (16,496)	99,54	94,60 – 104,73
T _{max} § (h)	2,04 (85,42)	1,82 (68,38)		

* Taro-Carbamazépine en suspension orale à 100 mg/5 mL (Taro Pharmaceutical Industries Ltd.)

† Tegretol^{MD} en suspension orale à 100 mg/5 mL (Novartis Canada)

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

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de la K_{el}, comme le T_{1/2} et l'ASC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Une étude croisée de bioéquivalence, à répartition aléatoire et avec inversion de traitement de la carbamazépine en suspension administrée en dose unique a été menée après un repas chez des hommes adultes volontaires en bonne santé, âgés de 18 à 45 ans (n = 24) pour comparer la vitesse et l'ampleur de l'absorption de Taro-Carbamazépine en suspension orale à 100 mg/5 mL à celles du produit de référence canadien, Tegretol en suspension orale à 100 mg/5 mL, fabriqué par Novartis Canada.

Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
Carbamazépine en suspension à 100 mg/5 mL

Carbamazépine (100 mg/5 mL) À partir de données mesurées non-corrigées pour la puissance Moyenne géométrique par les moindres carrés Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC ₀₋₇₂ (µg*h/mL)	72,80 73,19 (10,7)	73,53 73,88 (9,8)	99,01	96,97-101,1
C _{max} (µg/mL)	1,53 1,54 (12,06)	1,50 1,51 (11,96)	102,23	99,51-105,02
T _{max} § (h)	7,63 (46,86)	7,33 (39,94)		

* Taro-Carbamazépine en suspension orale à 100 mg/5 mL (Taro Pharmaceuticals Inc.)

† Tegretol^{MD} en suspension orale à 100 mg/5 mL (Novartis Canada)

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

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de la K_{el}, comme le T_{1/2} et l'ASC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

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

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

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

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

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

Chez les lapins, il n'a pas été possible d'administrer la carbamazépine par voie intraveineuse à des doses suffisantes pour produire une anesthésie au stade IV (Magnus et Girndt) sans entraîner d'effets toxiques. Le pouvoir anesthésique est donc considéré comme nul.

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

Toxicité subaiguë et chronique

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

Carcinogénèse et génotoxicité

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

Une atrophie des testicules et une déficience de la spermatogénèse ont été observées au cours d'une étude de quatre semaines sur l'administration orale de la carbamazépine chez le rat à raison de 100 mg/kg/jour, mais ces effets n'ont pas été constatés chez les animaux traités par des doses de 200, 500 ou 1000 mg/kg/jour. Au cours d'une étude de 24 semaines chez le rat, des signes d'atrophie testiculaire ont été observés chez 3 animaux sur 10 recevant 50 mg/kg/jour et chez un animal sur 10 recevant 100 mg/kg/jour. Par ailleurs, aucune lésion testiculaire n'a été constatée à la dose de 200 mg/kg/jour. Dans une étude de un an, on a noté une inhibition de la spermatogénèse et une atrophie des testicules chez 6 des 19 rats mâles survivants du groupe recevant 400 mg/kg/jour.

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

un métabolite non toxique et qu'il n'est pas dû à la présence de mélanine ou d'éléments argentaffines. Après 12 mois, on a constaté une atteinte hépatique minime chez un chien.

Toxicité reproductive

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

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

Chez les rates qui allaitent, une toxicité s'est manifestée par l'absence de gain pondéral et une apparence chétive à la dose de 200 mg/kg.

RÉFÉRENCES

Publications cliniques - Épilepsie

1. AMA DRUG EVALUATIONS: Anticonvulsants.
American Medical Assoc Chicago, Illinois 1983; 295-328
2. BEERMAN B, et al.
Advanced heart block aggravated by carbamazepine. *Br Heart J* 1975; 37: 688-691
3. BESSER R, et al.
Slow-Release Carbamazepine in the Treatment of Epilepsy. 2. A comparison of the 24-hour plasma levels in response to two different formulations. *Akt Neurol* 1985;12: 75-77
(Translation)
4. BERTILSSON L.
Clinical pharmacokinetics of carbamazepine.
Clin Pharmacokinet 1978; 3:128-143
5. BLOMBERG J-H, et al.
Treatment of epilepsy with Tegretol. *Lakartidningen* 1970; 67(38):4305-4311 (Translation)
6. FAIGLE JW, and FELDMANN KF.
Carbamazepine: Biotransformation. IN: Woodbury DM et al (eds): *Antiepileptic Drugs*,
(Raven Press, New York 1982): 2nd (ed): 483-495
7. GERARDIN A, et al.
HENRIKSEN O, et al. How to use Carbamazepine. In: *Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics*. Ed MORSELLI PL, et al. (Raven Press NY) 1983; 237-243
8. HÖPPENER RJ, et al.
Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia* 1980; 21: 341-350
9. HOUBEN PFM, et al.
Anticonvulsant drugs and folic acid in young mentally retarded epileptic patients. *Epilepsia* 1971; 12 (3): 235-247.
10. HUNTER J, et al.
Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsant. *Br Med* 1971; 4:
202- 204
11. HVIDBERG EF, and DAM M.
Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 1976;1: 161-188

12. JANZ D, and SCHMIDT D.
Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet* 1974;1: 1113
13. KRÄMER G, et al.
Slow-Release Carbamazepine in the Treatment of Epilepsy. 1. Comparisons of the 24-hour plasma levels during treatment with conventional and slow-release carbamazepine formulations. *Akt Neurol* 1985;12: 70-74 (Translation)
14. KRÄMER G, et al.
Slow-Release Carbamazepine: Kinetic and Therapeutic Aspects. *Psycho* 1985;11: 441-442 (Translation)
15. KRÜGER HJ.
Carbamazepine in the Treatment of Epilepsy - Follow-up studies over a period of 9 years. *Med Welt* 1972; 23 (24): 896 (Translation)
16. LAENGER H, and DETERING K.
Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet* 1974; 2: 600
17. LEVY RH, et al.
Pharmacokinetics of Carbamazepine in normal man. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17: 657-668
18. LIVINGSTON S1.
Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence. Charles C. Thomas, Publisher, 1972
19. MATTSON RH, et al.
Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures
N Engl J Med 1985; 313 (3):145-151
20. MIKATI MA, and BROWNE TR.
Comparative efficacy of antiepileptic drugs *Clin Neuropharmacol (USA)* 1988;11 (2):130-140
21. MIVILLE J.
Le Tégrétol dans l'épilepsie. *Vie Médi Can Fr* 1972;1:1080-1083
22. MORSELLI PL, et al.
Pharmacokinetic studies with carbamazepine in epileptic patients.
IN: Birkmayer W. (ed.) "Epileptic seizures-behaviour-pain", H. Huber Publisher Bern/Stuttgart/Vienna 1975;141-150

23. MORSELLI PL, and FRIGERIO A.
Metabolism and pharmacokinetics of carbamazepine. *Drug Metab Rev* 1975; 4 (1): 93-113
24. MORSELLI PL, et al.
Bioavailability of two carbamazepine preparations during chronic administration to epileptic patients. *Epilepsia (USA)* 1975; 16: 759 - 764.
25. MORSELLI PL, and FRANCO-MORSELLI R.
Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in adults. *Pharmacol Ther* 1980;10: 65-101
26. NAMOLI A. P
Prolonged Treatment with Carbamazepine (TEGRETOL) of the Convulsions and Mental Abnormalities of Epilepsy. *Riv Neurol* 1972; XLII fasc.1 (Translation)
27. RAMSAY RE, et al.
A double-blind study comparing carbamazepine with phenytoin as initial seizure therapy in adults *N Engl J Med* 1983; 33: 904-910
28. RODIN EA, et al.
The effects of carbamazepine on Patients with Psychomotor Epilepsy: Results of a double blind study. *Epilepsia* 1974;15: 547-561
29. SILLANPÄÄ M.
Carbamazepine. Pharmacology and Clinical Uses. *Acta Neurol Scand* 1981; 64: (Suppl. 88):1-202
30. SINGH A, and SAZENA B.
Carbamazepine and Diphenylhydantoin in the Treatment of Grand Mal Epilepsy – A Comparative Clinical Trial. Sixth International Symposium on Epilepsy, Brussels, Belgium 1974
31. TOMSON T.
Interdosage fluctuations in plasma carbamazepine concentration determine intermittent side effects. *Arch Neurol* 1984; 41: 830-834
32. TROUPIN AS, et al.
Carbamazepine as an anticonvulsant: A Pilot Study. *Neurology* 1974; 24: 863-869
33. WADA JA, et al.
Pharmacokinetic comparison of tablet and suspension dosage forms of carbamazepine. *Epilepsia* 1978; 19(3): 251-255.
34. WULFSOHN M.
Carbamazepine (Tegretol) in the Long-Term Treatment of Grand Mal Epilepsy. *South Afr Med J* 1972; 46:1091

35. TEGRETOL in Epilepsy: Report of an international clinical symposium held at the Royal Garden Hotel, London 1972; CAS Wink, Editor. Manchester, C: Nicholls & Co. Ltd., 1972;140

Publications cliniques – Névralgie du trijumeau

36. ARIEFF AJ, et al.

Tegretol in trigeminal neuralgia. Pilot study. Trans Am Neurol Assoc 1966; 91:186

37. CARNAILLE H, et al.

Etude statistique de près de 700 cas de facialgies traitées par le Tégrétol. Acta Neurol Belg 1966; 66:175-196

38. GRAHAM JG, et al.

Treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine, a follow-up study. Br Med J 1966; 1: 210-211

39. HEATHFIELD KWG, et al.

Treatment of trigeminal neuralgia with Tegretol. Br Med J 1966;1: 481

40. KILLIAN JM.

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

41. LLOYD-SMITH DL, et al.

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

42. MAROTTA JT.

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

43. MURPHY JP.

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

44. NICOL CF.

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

45. RASKIND B.

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

46. RASMUSSEN P, et al.

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

47. SACHDEV KK, and LLOYD-SMITH DL.
The use and limitations of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Can Med Assoc J* 1967; 97:
235

Publications cliniques - Manie

48. BALLENGER JC, and POST RM.
Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment. *Am J Psychiatry* 1980;137:
782-790
49. BROWN A, et al.
Carbamazepine compared to haloperidol in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;
4: 229-238
50. CHOU JC-Y.
Recent advances in treatment of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11: 3-21
51. GROSSI E, et al.
Carbamazepine vs chlorpromazine in mania: A double-blind trial.
IN: Emrich HM, Okuma T. and Müller A.A. (eds). *Anticonvulsants in affective disorders*.
Excerpta medica Amsterdam 1984;177-187
52. KLEIN E, et al.
Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses. *Arch Gen
Psychiatry* 1984; 41:165-170
53. KRAMLINGER KG, and POST RM.
Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania.
Acta Psychiatr Scand 1989; 79: 378-385
54. LENZI A, et al.
Use of Carbamazepine in acute psychosis: A controlled study. *J Int Med Res* 1986;14: 78-84
55. LERER B, et al.
Carbamazepine versus lithium in mania: A double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987;
48 (3): 89-93
56. LUSZNAT RM, et al.
Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry*
1988;153:198-204
57. MÖLLER HJ, et al.
Double-blind evaluation of the antimanic properties of carbamazepine as comedication to
haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:127-136
58. OKUMA T, et al.
Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: A double-blind

controlled study. *Psychopharmacology* 1979; 66: 211- 217

59. PLACIDI GF, et al.
The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: A randomised, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 490- 494
60. POST RM, et al.
Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987; 21: 71-83
61. POST RM.
Non-lithium treatment for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (8) (Suppl 9-16)
62. STOLL KD, et al.
Carbamazepine vs haloperidol in manic syndromes IN: Shagass C (ed). *Biological Psychiatry* 1985. Elsevier Science, Amsterdam, 1986; 332-334

Autres références

63. CHUNG WH et al.
Medical Genetics: a Marker for Stevens-Johnson Syndrome *Nature* 2004; 428 (6982): 486
64. HUNG SI et al.
Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenetics and Genomics* 2006; 16 (4): 297-306
65. LONJOU C et al.
A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *The Pharmacogenomics Journal* 2006; 6 (4): 265-268
67. MAN CB et al.
Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007; 48 (5): 101
68. Monographie de TEGRETOL[®], Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., N° de contrôle de la présentation 213356, Date de révision : 4 mai 2018.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

TARO-CARBAMAZEPINE (comprimés de carbamazépine) (comprimés à libération contrôlée de carbamazépine) (comprimés à croquer de carbamazépine) (suspension orale de carbamazépine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TARO-CARBAMAZEPINE 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 TARO-CARBAMAZEPINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TARO-CARBAMAZEPINE vous a été prescrit par votre médecin :

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

Les effets de ce médicament :

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

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

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

Vous ne devriez pas prendre TARO-CARBAMAZEPINE si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la carbamazépine ou à l'un des ingrédients de TARO-CARBAMAZEPINE (voir la section **Les**

ingrédients non médicinaux sont). Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin. Ne prenez pas TARO-CARBAMAZEPINE si vous êtes allergique à d'autres composés tricycliques comme l'amitriptyline, la trimipramine et l'imipramine;

- vous souffrez d'une maladie cardiaque grave (bloc cardiaque);
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous avez des antécédents de dépression de la moelle osseuse;
- vous avez des antécédents de maladie sanguine grave;
- vous présentez un trouble de la production de la porphyrine, un pigment qui joue un rôle important dans la fonction hépatique et dans la formation du sang (trouble également appelé porphyrie hépatique);
- vous prenez également des médicaments appartenant à un groupe particulier d'antidépresseurs appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- vous prenez aussi de l'itraconazole ou du voriconazole (Vfend) pour traiter une infection;
- TARO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être utilisé pour soulager les douleurs légères au visage ni les maux de tête.
- Les comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE et la suspension TARO-CARBAMAZEPINE contiennent du sorbitol, lequel peut causer des dérangements d'estomac et de la diarrhée. Les patients aux prises avec un trouble héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

L'ingrédient médicinal est :

La carbamazépine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés TARO-CARBAMAZEPINE à 200 mg : cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium.

Comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE à 100 mg et à 200 mg : Eudragit RS 30D, phtalate de diéthyle, colorant rouge n° 40 de FD&C (laque d'aluminium), cellulose microcristalline, amidon

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

prégélatinisé, croscarmellose sodique, saveur naturelle de cerise, sorbitol, stéarate de magnésium.

Comprimés à libération contrôlée TARO-CARBAMAZEPINE à 200 mg et à 400 mg : Eudragit RS30D, phtalate de diéyle, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, fécule de maïs, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium.

Suspension TARO-CARBAMAZEPINE à 100 mg/5 mL : acide citrique, colorant jaune n° 6 de FD&C, saveur d'orange, poloxamère 188, sorbate de potassium, propylène glycol, eau purifiée, sucrose, solution de sorbitol, gomme xanthane.

Les formes posologiques sont :

TARO-CARBAMAZEPINE est offert sous forme de :

- **comprimés** renfermant 200 mg de carbamazépine.
- **comprimés à libération contrôlée** renfermant 200 mg ou 400 mg de carbamazépine.
- **comprimés à croquer** renfermant 100 mg ou 200 mg de carbamazépine.
- **suspension buvable** : 5 mL (1 mesure) renfermant 100 mg de carbamazépine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'éruption cutanée maculopapulaire, ont également été signalées. Bien qu'elles soient rares, les formes graves d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux et de pustulose exanthématique aiguë généralisée peuvent également entraîner la mort. 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.

- **Avissez immédiatement votre médecin si vous présentez l'une ou plusieurs des manifestations suivantes :**
 - 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
 - une enflure des ganglions lymphatiques
 - des douleurs articulaires
 - une hypertrophie du foie et/ou de la rate
 - des problèmes aux poumons, aux reins, au pancréas, au cœur, à la moelle osseuse, au thymus ou au côlon.

Votre médecin pourra déterminer si cette réaction est liée à la prise de TARO-CARBAMAZEPINE et si c'est le cas, il mettra fin au traitement.

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

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

- Votre état de santé, surtout si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du foie, des reins, du cœur, de la glande thyroïde ou du sang (y compris les maladies causées par d'autres médicaments).
- Si vous présentez des antécédents personnels ou familiaux de troubles osseux ou si vous prenez des antiépileptiques (tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, le

lamotrigine, le valproate de sodium ou la carbamazépine) durant une période prolongée.

- Si vous prenez de la delavirdine, un médicament employé pour le traitement de l'infection par le VIH-1.
- Les allergies dont vous souffrez, particulièrement si vous avez déjà présenté une sensibilité inhabituelle (éruption cutanée ou autre signe d'allergie) à l'oxcarbazépine ou à tout autre médicament que vous devez prendre en raison de votre état de santé. Il est important de noter que si vous êtes allergique à TARO-CARBAMAZEPINE, la probabilité que vous présentiez une réaction allergique à l'oxcarbazépine (TRILEPTAL^{MD}) est d'environ 1 sur 4 (25 %).
- Si vous êtes enceinte. Votre médecin pourrait vous recommander de prendre de l'acide folique avant et pendant votre grossesse ainsi que de la vitamine K au cours des dernières semaines de grossesse. Le médecin pourrait recommander que le nouveau-né reçoive de la vitamine K et qu'on l'observe afin de déceler tout problème au foie ou à la vésicule biliaire.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, informez-vous du risque que pose TARO-CARBAMAZEPINE durant la grossesse, car il peut causer du tort au fœtus ou des anomalies chez l'enfant à naître.
- Si vous êtes une femme apte à procréer. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace tout au long du traitement et au cours des 2 semaines suivant votre dernière dose. Si vous prenez un contraceptif hormonal (pilule ou autre méthode anticonceptionnelle), sachez que TARO-CARBAMAZEPINE pourrait rendre ce contraceptif inefficace. Par conséquent, vous devez employer un autre moyen de contraception non hormonal en plus ou en remplacement de votre contraceptif hormonal durant votre traitement par TARO-CARBAMAZEPINE. Cette mesure devrait contribuer à prévenir toute grossesse non désirée.
- Si vous présentez des saignements vaginaux irréguliers ou des tachetures (*spotting*).
- Si vous allaitez; on sait que TARO-CARBAMAZEPINE passe dans le lait maternel. Vous devez peser les bienfaits de l'allaitement par rapport aux risques qu'il pourrait entraîner pour le nourrisson avec votre médecin. Si vous décidez d'allaiter, on devra observer l'état de votre bébé afin de déceler tout problème au foie ou à la vésicule biliaire, de même que l'apparition de somnolence et de réactions allergiques cutanées.
- Les autres médicaments (avec ou sans ordonnance) que vous prenez.
- La quantité d'alcool que vous consommez habituellement.
- Si vous souffrez de glaucome (pression élevée dans l'œil).
- Si vous avez de la difficulté à uriner (rétention urinaire).
- Si votre médecin vous a mentionné que vous souffrez de troubles mentaux, d'un trouble mental appelé psychose, qui peut s'accompagner de confusion ou d'agitation ou si vous avez déjà songé au suicide.

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

- Si vous êtes aux prises avec une réaction allergique, telle que de la fièvre accompagnée d'une enflure des ganglions, d'une éruption cutanée ou de la formation de cloques ou de vésicules sur la peau, informez-en immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus près (voir la section **Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires**).
- Si vous faites plus de crises d'épilepsie que d'habitude, informez-en immédiatement votre médecin.
- Si vous éprouvez des effets secondaires, tels que de la somnolence, des maux de tête, une perte d'équilibre, une vision double, des étourdissements, des nausées ou des vomissements, consultez votre médecin.
- Si, à n'importe quel moment, vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie. Un petit nombre de patients traités par des antiépileptiques ont signalé des idées et un comportement suicidaires. Si cela devait vous arriver, ou si vous observez de tels signes chez une personne à votre charge, consultez immédiatement le médecin traitant. Le patient doit alors faire l'objet d'une surveillance étroite. **Le traitement ne doit pas être cessé sans l'approbation du médecin traitant.**
- Si vous êtes atteint de problèmes aux reins associés à un faible taux de sodium dans le sang ou si vous présentez des troubles rénaux et prenez également certains médicaments qui font baisser votre taux de sodium sanguin (diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide ou le furosémide).
- Si vous éprouvez des étourdissements, de la somnolence, une baisse de tension artérielle (basse pression) ou de la confusion attribuables au traitement par TARO-CARBAMAZEPINE, ces effets pouvant entraîner des chutes.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

TARO-CARBAMAZEPINE peut avoir un effet sur la fertilité masculine ou causer une anomalie des spermatozoïdes.

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

Ne pas conduire de véhicule ni manœuvrer des machines à moins d'avoir la certitude que TARO-CARBAMAZEPINE ne cause pas de somnolence, d'étourdissements, de vision trouble ou double et n'affecte pas votre coordination musculaire ni votre vigilance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

Chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal (pilule anticonceptionnelle) et TARO-CARBAMAZEPINE, une irrégularité des règles peut se produire. Comme votre contraceptif hormonal pourrait perdre de son efficacité, vous devez envisager d'utiliser un moyen de contraception différent ou supplémentaire (de type non hormonal).

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

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

- Ne jamais augmenter ou diminuer la dose recommandée de TARO-CARBAMAZEPINE que vous prenez, sauf si votre médecin vous en avise.
- Si vous prenez TARO-CARBAMAZEPINE, **n'interrompez pas soudainement votre traitement** sans d'abord consulter votre médecin. Ce dernier vous indiquera si vous pouvez cesser de prendre votre médicament et, le cas échéant, à quel moment le faire.
- Les comprimés TARO-CARBAMAZEPINE ordinaires et à croquer et la suspension TARO-CARBAMAZEPINE devraient être pris en 2 à 4 doses fractionnées par jour, avec les repas quand cela est possible.
- Les comprimés TARO-CARBAMAZEPINE à libération contrôlée doivent être avalés entiers avec un peu de liquide, pendant ou après les repas.
- Bien agiter la suspension TARO-CARBAMAZEPINE avant l'usage parce qu'autrement, vous pourriez ne pas prendre la dose exacte.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Pour le traitement de la névralgie du trijumeau, la dose maximale quotidienne est de 1200 mg.

Enfants de 6 à 12 ans

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

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- bosses mauves ou rougeâtres pouvant vous démanger;
- tremblements, mouvements involontaires du corps, spasmes musculaires, perte de coordination musculaire, faiblesse;
- agitation ou hostilité (surtout chez les patients âgés), dépression s'accompagnant d'agitation, de nervosité ou d'autres modifications de l'humeur ou de l'état mental, changements de comportement, confusion, maux de tête et pertes de mémoire;
- vision trouble ou double, démangeaisons s'accompagnant de rougeurs et d'enflure des yeux (conjonctivite), mouvements involontaires des yeux;
- difficulté à parler, perturbation du goût, sécheresse de la bouche, rougeurs et douleurs à la langue, ulcères dans la bouche;
- tintement ou autres sons inexplicables dans les oreilles, baisse de l'ouïe;
- engourdissements ou picotements dans les mains et les pieds;
- sécrétion inhabituelle de lait maternel, augmentation du volume des seins chez l'homme, troubles sexuels (dysfonctionnement érectile), infertilité masculine;
- sensibilité accrue de la peau au soleil, modifications de la pigmentation de la peau, acné, transpiration accrue;
- réactivation de l'herpèsvirus (pouvant être grave en présence d'immunosuppression);
- perte complète des ongles, chute de cheveux, croissance excessive de poils sur le corps et la figure;
- vomissements, nausées, perte d'appétit, constipation, diarrhée, douleurs abdominales;
- étourdissements, somnolence, agitation, fatigue;
- gain de poids;
- douleurs articulaires ou musculaires.
- chute provoquée par des étourdissements, de la somnolence, une basse pression ou une confusion mentale.

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 ou des fractures.

Si un de ces effets devient grave ou incommode,

dites-le à votre médecin.

TARO-CARBAMAZÉPINE peut entraîner des résultats anormaux aux épreuves sanguines. Votre médecin décidera quand les épreuves sanguines devront être effectuées et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Manque de globules blancs : fièvre, mal de gorge, éruption cutanée, ulcères dans la bouche, enflure des ganglions ou résistance moindre aux infections	√		
	Pensées ou comportements suicidaires : pensées, plans et actions ayant pour but de vous faire du mal ou de vous enlever la vie		√	
Courant	Œdème : enflure des chevilles, des jambes ou des pieds	√		
Rare	Lupus érythémateux aigu disséminé : formation de plaques rouges, principalement sur le visage, pouvant s'accompagner de fatigue, de fièvre, de nausées ou	√		

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	d'une perte d'appétit.			
	Hallucinations : voir ou entendre des choses irréelles	√		
	Hypertension ou hypotension : étourdissements, évanouissement, sensations ébrieuses	√		
Très rare	Glaucome : pression/douleur dans les yeux			√
	Thrombophlébite : enflure et rougeur le long d'une veine, extrêmement sensible ou douloureuse au toucher		√	
	Cedème angioneurotique et réaction allergique grave : enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, malaise ou sensation d'oppression			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	dans la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience			
	Réaction cutanée grave : n'importe quelle combinaison des symptômes suivants éruption cutanée qui démange, rougeur, formation de cloques ou de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation, peau qui pèle, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux ou de douleur dans certaines parties du corps, enflure des ganglions lymphatiques, douleur articulaire, hypertrophie du foie et/ou de la rate; tout problème aux poumons, aux reins, au pancréas, au cœur, à la moelle osseuse,			√

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
au thymus et au côlon			
Hépatite : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Méningite : fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur du cou et hypersensibilité à la lumière vive			√
Pancréatite : douleur vive dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements ou perte d'appétit	√		
Réduction marquée du débit urinaire en raison de troubles rénaux ou présence de sang dans les urines; besoin fréquent d'uriner	√		
Porphyrie : urines foncées, douleurs abdominales intenses, transpiration		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
excessive, vomissements et anxiété			
Manque de toutes les cellules sanguines : fatigue, mal de tête, essoufflement à l'effort, étourdissements, teint pâle, infections fréquentes entraînant de la fièvre, des frissons, des maux de gorge ou des ulcères dans la bouche, prédisposition accrue aux saignements et aux ecchymoses [bleus], saignements de nez	√		
Syndrome malin des neuroleptiques : raideurs musculaires, forte fièvre, altération de la conscience, hypertension [haute pression], salivation excessive			√
Fréquence cardiaque irrégulière ou douleur dans la poitrine, battements cardiaques rapides ou	√		

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
inhabituellement lents, difficulté à respirer			
Thromboembolie (caillot de sang) enflure, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe, lesquels peuvent être chauds au toucher; possibilité d'apparition soudaine de douleur thoracique, de difficulté à respirer et de palpitations cardiaques			√
Collapsus circulatoire incapacité du corps à acheminer le sang aux organes; problème très grave pouvant être mortel			√
Altération de la conscience ou évanouissement		√	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation importante des crises	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
			d'épilepsie
Fréquence inconnue	Inflammation du côlon : diarrhée, douleurs abdominales et fièvre		√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Comprimés Taro-Carbamazépine : entreposer à 25 °C (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité et de la lumière.
- Comprimés à libération contrôlée Taro-Carbamazépine : entreposer entre 15 °C et 25 °C, protéger de l'humidité.
- Comprimés à croquer Taro-Carbamazépine : entreposer à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité et de la lumière.
- Suspension Taro-Carbamazépine : entreposer dans un contenant hermétiquement fermé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité et de la lumière. Jeter 2 mois après l'ouverture.
- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION 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 www.santecanada.gc.ca/medeffet;
 - 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 www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de votre maladie.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.taro.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Taro Pharmaceuticals, Inc. au : 1-800-268-1975.

Ce document a été rédigé par :
Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario)
L6T 1C1

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 31 août 2018