

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrTRILEPTAL<sup>MD</sup>**

(oxcarbazépine)

Comprimés dosés à 300 mg et à 600 mg, voie orale  
Norme de Novartis

Suspension orale dosée à 60 mg/mL, voie orale

Antiépileptique

Code ATC : N03AF02

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval, Québec  
H9S 1A9  
www.novartis.ca

Date d'approbation initiale :  
6 avril 2000

Date de révision :  
4 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247670

TRILEPTAL est une marque déposée.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'approbation.

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....	2
TABLE DES MATIÈRES .....	2
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose oubliée .....	10
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières .....	22
7.1.1 Femmes enceintes .....	22
7.1.2 Allaitement .....	23
7.1.3 Enfants .....	23
7.1.4 Personnes âgées .....	23

<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>23</b>
8.2	Effets indésirables observés lors des essais cliniques .....	23
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	37
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	39
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>40</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	40
9.3	Interactions médicament-comportement .....	40
9.4	Interactions médicament-médicament.....	41
9.5	Interactions médicament-aliment .....	43
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	43
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	43
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>44</b>
10.1	Mode d'action .....	44
10.2	Pharmacodynamie .....	44
10.3	Pharmacocinétique .....	44
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>47</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>47</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>48</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>49</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	49
14.2	Résultats de l'étude .....	49
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	55
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>55</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>55</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>73</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

TRILEPTAL (oxcarbazépine) est indiqué pour :

- une utilisation en monothérapie ou comme traitement d'appoint des crises épileptiques partielles.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (de 6 à 16 ans) :** TRILEPTAL est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint des crises partielles.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (plus de 65 ans) :** Les résultats des études cliniques révèlent que le comportement pharmacocinétique de l'oxcarbazépine chez les personnes âgées diffère de celui qu'on observe chez les plus jeunes, d'où des écarts possibles au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité. Une brève explication est donnée dans les sections pertinentes (voir les sections 7.1.4 [Personnes âgées](#), [10.3 Pharmacocinétique](#), [4.1 Considérations posologiques](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Les patients présentant une hypersensibilité connue à l'oxcarbazépine, à l'acétate d'eslicarbazépine ou à l'un des composants de TRILEPTAL. Pour obtenir une liste complète, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

**SYSTÈME SANGUIN :** Au cours de l'administration de TRILEPTAL, des effets indésirables graves, quoique peu fréquents, ont été signalés (très rares cas d'agranulocytose et d'anémie aplasique). Des cas de leucopénie, de thrombocytopénie, ou d'hépatite ont également été signalés. Il faut toutefois noter que, dans la plupart des cas, la leucopénie et la thrombocytopénie ont été passagères et n'ont pas été le signe d'une anémie aplasique ou d'une agranulocytose. Il importe donc d'employer TRILEPTAL 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 TRILEPTAL à la moindre manifestation de dépression médullaire osseuse importante (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

**RÉACTIONS CUTANÉES :** Des réactions cutanées graves et parfois mortelles, y compris l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées en association avec l'emploi de TRILEPTAL.

Les allèles HLA (*Human Leukocyte Antigens*)-A\*3101 et HLA-B\*1502 peuvent être des facteurs de risque de survenue de graves réactions cutanées dues au médicament. Des études à l'échelle du génome, menées de façon rétrospective auprès de populations japonaises et nord-européennes, ont permis de constater un lien entre les réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption cutanée maculopapulaire) associées à l'emploi de la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A\*3101 chez ces patients. De même, des études ayant réuni de faibles échantillons de patients chinois d'ethnie Han ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle HLA-B\*1502, qui se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'Asie (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)<sup>1</sup>. Par conséquent, on recommande aux médecins d'envisager le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B\*1502 dans les populations qui présentent une prédisposition génétique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pharmacogénomique, Ascendance et allèle du gène HLA-B](#)). Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information, l'emploi de TRILEPTAL et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les porteurs de l'allèle HLA-B\*1502. Cela dit, on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander le dépistage de l'allèle HLA-A\*3101 chez les patients, avant d'amorcer le traitement par TRILEPTAL (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pharmacogénomique, Ascendance et allèle du gène HLA-A, Ascendance et allèle du gène HLA-B, Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B](#)).

**Traitement recommandé en cas de réaction cutanée :** On doit cesser l'administration de TRILEPTAL au moindre signe d'éruption cutanée, sauf si le médicament n'est manifestement pas en cause. En présence de signes ou de symptômes évocateurs du syndrome de Stevens-

Johnson ou d'une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, on ne doit pas reprendre l'administration de TRILEPTAL 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 TRILEPTAL.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- **Insuffisance hépatique** : En général, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).
- **Insuffisance rénale** : En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), l'administration de TRILEPTAL doit être entreprise à la moitié de la dose initiale habituelle (300 mg/jour). La dose peut ensuite être augmentée lentement jusqu'à l'obtention de la réponse clinique souhaitée (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).
- **Personnes âgées** : Au total, 52 patients de plus de 65 ans ont participé aux essais cliniques contrôlés, et 565 patients de plus de 65 ans, aux autres essais. L'administration d'une dose unique (300 mg) ou de doses multiples (600 mg/jour) de TRILEPTAL à des volontaires âgés (de 60 à 82 ans) s'est traduite par des concentrations plasmatiques maximales et une ASC de MHD de 30 à 60 % supérieures par rapport aux résultats obtenus chez des volontaires plus jeunes (de 18 à 32 ans). Une comparaison entre les volontaires jeunes et âgés révèle que la différence était attribuable à la réduction de la clairance de la créatinine associée à l'âge. Il convient d'adapter soigneusement la dose chez les personnes âgées (voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

La suspension orale de TRILEPTAL et les comprimés de TRILEPTAL sont bioéquivalents et interchangeables à doses égales (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

TRILEPTAL est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint des crises partielles chez l'adulte, ainsi que chez l'enfant âgé de 6 à 16 ans. Toutes les doses doivent être fractionnées en deux prises par jour.

## **Adultes**

### ***Traitement d'appoint***

Le traitement par TRILEPTAL doit être instauré à la dose de 600 mg/jour, fractionnée en deux prises. Si l'état clinique du patient le justifie, on peut augmenter la dose d'au plus 600 mg/jour à intervalles d'environ une semaine. La dose quotidienne recommandée est de 1200 mg/jour. Les doses supérieures à 1200 mg/jour se sont révélées légèrement plus efficaces dans les essais contrôlés. Toutefois, la plupart des patients ont été incapables de tolérer la dose de 2400 mg/jour, principalement en raison des effets sur le SNC. Il est néanmoins recommandé d'exercer une étroite surveillance des patients et de faire un suivi des concentrations plasmatiques des antiépileptiques pris en concomitance pendant la période d'adaptation posologique de TRILEPTAL. En effet, la concentration plasmatique des autres antiépileptiques pourrait subir des variations, en particulier lorsque la dose de TRILEPTAL dépasse 1200 mg/jour (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### ***Passage à la monothérapie***

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

### ***Instauration de la monothérapie***

Les patients qui n'ont jamais pris d'antiépileptiques peuvent commencer d'emblée à prendre TRILEPTAL en monothérapie. La dose initiale recommandée est alors de 600 mg/jour (fractionnés en deux prises) ; elle doit ensuite être graduellement portée à 1200 mg/jour, à raison d'une augmentation de 300 mg/jour tous les trois jours. Des essais cliniques menés chez ces patients ont permis d'évaluer l'efficacité d'une dose de 1200 mg/jour. La dose de 2400 mg/jour s'est avérée efficace chez des patients qui avaient abandonné la prise concomitante de plusieurs antiépileptiques pour passer à TRILEPTAL en monothérapie (voir ci-dessus).

## **Enfants âgés de 6 à 16 ans**

### **Traitement d'appoint**

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

20 à 29 kg : 900 mg/jour

29,1 à 39 kg : 1200 mg/jour

> 39 kg : 1800 mg/jour

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

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

### **Passage à la monothérapie**

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

Le Tableau 1 ci-dessous présente les doses totales quotidiennes recommandées de TRILEPTAL.

### **Instauration de la monothérapie**

Les patients qui n'ont jamais pris d'antiépileptiques peuvent commencer d'emblée à prendre TRILEPTAL en monothérapie. La dose initiale recommandée est alors de 8 à 10 mg/kg/jour (fractionnés en deux prises); elle doit ensuite être graduellement portée aux doses quotidiennes recommandées décrites dans le Tableau 1 ci-dessous, à raison d'une

augmentation de 5 mg/kg/jour tous les trois jours.

**Tableau 1** Étendue des doses d'entretien de TRILEPTAL en monothérapie calculées selon le poids de l'enfant

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

Aucun essai clinique contrôlé n'a été mené chez des enfants de moins de 2 ans.

### Surveillance du traitement médicamenteux

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

- modification de la fonction rénale (voir la section [4.1 Considérations posologiques, Insuffisance rénale](#));
- grossesse (voir les sections [7.1 Populations particulières](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#));
- emploi concomitant de médicaments inducteurs d'enzymes hépatiques (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

En pareilles circonstances, on pourrait devoir ajuster la dose de TRILEPTAL (en fonction des

concentrations plasmatiques mesurées de 2 à 4 heures suivant l'administration de la dose), afin de maintenir les concentrations plasmatiques maximales de MHD < 35 mg/L.

#### 4.4 Administration

TRILEPTAL peut être pris avec ou sans nourriture.

**Suspension orale :** Avant d'utiliser la suspension orale TRILEPTAL, bien agiter le flacon et préparer la dose immédiatement après. Aspirer la dose prescrite du flacon à l'aide de la seringue doseuse fournie. La suspension peut être incorporée à un petit verre d'eau juste avant l'administration, ou avalée directement à partir de la seringue doseuse. Après chaque utilisation, rincez la seringue à l'eau, secouez-la pour éliminer l'excès d'eau, puis laissez-la sécher.

#### 4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante ne doit pas être doublée.

### 5 SURDOSAGE

#### Surdosage chez l'être humain

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

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

#### Traitement et prise en charge

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

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

#### Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Présentation/teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés, 300 mg et 600 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 4000 (comprimés à 600 mg uniquement) et 8000, oxyde de fer jaune et/ou noir et/ou rouge, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.
Orale	Suspension orale, 60 mg/mL	Acide ascorbique, acide sorbique, arôme de prune jaune et de citron, carboxyméthylcellulose, cellulose microcristalline, eau purifiée, éthanol (moins de 100 mg par dose), parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, propylèneglycol, saccharine sodique, sorbitol et stéarate de polyéthylène glycol-400.

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

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

La suspension orale TRILEPTAL, de couleur blanc cassé tirant légèrement sur le brun ou le rouge, est offerte en flacons de verre ambré de 250 mL munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants. Chaque boîte comprend un flacon de médicament, une seringue doseuse d'une capacité de 10 mL et un adaptateur à insérer dans le flacon.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

### Réactions dermatologiques graves

Des réactions dermatologiques graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'érythème polymorphe, des réactions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux, et la pustulose exanthémateuse généralisée aiguë ont été rapportées tant chez des enfants que chez des adultes en association avec l'emploi de TRILEPTAL. Le délai médian de survenue de ces réactions était de 19 jours. Ces réactions cutanées graves peuvent menacer le pronostic vital. Certains patients ont dû être

hospitalisés et, dans de très rares cas, sont décédés. Des cas de récurrence ont également été signalés lors de la reprise du traitement par TRILEPTAL.

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

## **Pharmacogénomique**

### ***Ascendance et allèle du gène HLA-B***

Des études ayant réuni de faibles échantillons de patients chinois d'ethnie Han traités par la carbamazépine ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle héréditaire HLA-B\*1502 du gène HLA-B, qui se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'Asie. Selon les résultats de ces études, la présence de l'allèle HLA-B\*1502 pourrait contribuer à accroître le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse lié à l'oxcarbazépine chez les patients d'ascendance asiatique. Les médecins devraient par conséquent envisager le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B\*1502 chez ces patients. Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information, l'emploi de TRILEPTAL et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les porteurs de l'allèle HLA-B\*1502, à moins que les bienfaits éventuels l'emportent clairement sur les risques. Le dépistage n'est généralement pas recommandé chez les patients des populations dans lesquelles la prévalence de l'allèle HLA-B\*1502 est faible ou chez les utilisateurs actuels de TRILEPTAL, étant donné que le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse se limite principalement aux quelques premiers mois de traitement, sans égard à l'état de porteur ou non de l'allèle HLA-B\*1502.

### ***Ascendance et allèle du gène HLA-A***

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

La fréquence de l'allèle HLA-A\*3101, une variante héréditaire du gène HLA-A, varie grandement d'un groupe ethnique à un autre, et sa fréquence est d'environ 2 à 5 % dans les populations

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

La présence de l'allèle HLA-A\*3101 est associée à un risque accru de réactions cutanées indésirables provoquées par la carbamazépine, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, les éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux ou la pustulose exanthématique aiguë généralisée et des éruptions cutanées maculopapulaires moins sévères. Cela dit, on ne dispose pas de données suffisantes sur les patients traités par TRILEPTAL pour recommander le dépistage de l'allèle HLA-A\*3101 avant d'amorcer le traitement par TRILEPTAL. Qui plus est, le dépistage n'est généralement pas recommandé chez les patients qui reçoivent déjà TRILEPTAL, étant donné que le risque de survenue du syndrome de Stevens-Johnson/ d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, de pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, et d'éruption cutanée maculopapulaire est principalement confiné aux premiers mois de traitement, sans égard à l'état de porteur ou non de l'allèle HLA-A\*3101.

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

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

Il faut par ailleurs se rappeler que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse apparaissent, le cas échéant, au cours des premiers mois suivant

l'instauration du traitement par TRILEPTAL. Il est bon d'en tenir compte avant de décider de soumettre à un dépistage génétique un patient à risque actuellement sous TRILEPTAL.

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 TRILEPTAL.

### **Hypersensibilité**

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

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

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

### **Hypersensibilité multiorganique**

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

### **Suspension orale**

La suspension orale TRILEPTAL contient des parahydroxybenzoates, qui peuvent provoquer des réactions allergiques (possiblement à retardement) (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Généralités**

#### **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.

#### **Carcinogénèse et mutagenèse**

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

(oxcarbazépine à raison de 25 mg/kg/jour), hépatoadénomes chez la souris (oxcarbazépine à raison de 70 mg/kg/jour) et l'un ou l'autre chez les mâles recevant 600 mg/kg/jour et les femelles recevant plus de 250 mg/kg/jour de MHD. On a pu observer une élévation marginale de l'incidence des tumeurs bénignes interstitielles à cellules de Leydig chez les rats recevant 250 mg/kg/jour de MHD ainsi qu'une augmentation de l'incidence des agrégats de cellules granuleuses ou des tumeurs du col de l'utérus et du vagin chez les rates recevant 75 mg/kg/jour de MHD. Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

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

Selon les résultats d'une série d'études de mutagénicité *in vitro* et *in vivo*, l'oxcarbazépine et le MHD sont dénués de pouvoir mutagène. Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

### **Cardiovasculaire**

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

### **Dépendance/tolérance**

#### ***Interruption de l'administration d'antiépileptiques***

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

#### ***Risques de pharmacodépendance et de toxicomanie***

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

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

### **Conduite automobile et manœuvre de machines**

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

### **Endocrinien/métabolisme**

#### ***Hyponatrémie***

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

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

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

### ***Patients présentant une intolérance au fructose***

La suspension orale TRILEPTAL contient du sorbitol et, conséquemment, ne doit pas être administrée aux patients qui présentent une intolérance au fructose, trouble héréditaire rare.

### ***Hypothyroïdie***

Des diminutions de la  $TT_4$  et/ou de la  $FT_4$  (thyroxine totale et/ou libre, respectivement), habituellement sans variation de la  $T_3$  ou de la TSH, ont été signalées chez des enfants et chez des adultes au cours de traitements à court ou à long terme par l'oxcarbazépine (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Bien que des patients présentant une diminution de la  $T_4$  attribuable à l'administration d'oxcarbazépine demeurent en euthyroïdie, certains patients affichent des symptômes d'hypothyroïdie. On a constaté que l'abandon du traitement par l'oxcarbazépine est associé au retour à la normale du taux de  $T_4$ .

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

### ***Hématologique***

De très rares cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique et de pancytopenie ont été observés chez des patients traités par TRILEPTAL après la commercialisation de ce dernier (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

### ***Hépatique/biliaire/pancréatique***

De très rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été signalés. L'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique (nausées et vomissements, anorexie, prurit, douleur dans le quadrant supérieur droit, etc.) commande une évaluation immédiate de

la fonction hépatique. En présence d'une anomalie de la fonction hépatique significative sur le plan clinique, le traitement par TRILEPTAL doit être interrompu sans délai. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre TRILEPTAL à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

## **Neurologique**

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

### **Adultes**

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

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

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

Dans les deux essais de substitution en monothérapie visant à comparer deux doses de TRILEPTAL (2400 et 300 mg/jour), 1,1 % des patients du premier groupe ont abandonné le

traitement à double insu en raison de somnolence ou d'effets indésirables d'ordre cognitif comparativement à 0 % dans le groupe ayant reçu 300 mg/jour. Dans ces essais, on ne relève aucun abandon attribuable à l'ataxie ou à des troubles de la démarche.

### ***Enfants***

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

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

### ***Aggravation des crises d'épilepsie***

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

### **Psychiatrique**

#### ***Idées et comportement suicidaires***

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

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

Selon les résultats d'une méta-analyse, menée par la FDA, d'essais comparatifs avec placebo et à répartition aléatoire ayant porté sur l'emploi d'antiépileptiques contre diverses affections, le

risque d'idées et de comportement suicidaires est légèrement accru chez les patients traités par ces agents. On ignore quel mécanisme sous-tend ce risque.

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

## Rénal

En présence d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la demi-vie d'élimination du MHD est prolongée, et l'ASC double (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)). Chez ces patients, l'administration de TRILEPTAL doit donc être entreprise à la moitié de la dose initiale habituelle. La dose peut ensuite être augmentée, au besoin, à un rythme plus lent que d'habitude jusqu'à l'obtention de la réponse clinique escomptée (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)).

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

On ne dispose d'aucune donnée sur la fécondité chez l'être humain. Chez les rats des deux sexes, l'administration par voie orale de doses d'oxcarbazépine ou de MHD pouvant atteindre 150 et 450 mg/kg/jour, respectivement, n'a eu aucun effet sur la fécondité. Cependant, chez les femelles, la dose de MHD la plus élevée a été associée à une perturbation du cycle œstral et à une réduction du nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études sur la reproduction](#)).

## Femmes aptes à procréer et méthodes de contraception

TRILEPTAL peut rendre inefficaces les contraceptifs oraux renfermant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (voir *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). Les femmes aptes à procréer doivent

être avisées d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace (non hormonale, de préférence).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

En tenant compte de ces données :

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

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

En raison de modifications physiologiques survenant durant la grossesse, les taux plasmatiques du métabolite actif de l'oxcarbazépine, l'hydroxy-10 oxcarbazépine (MHD), peuvent graduellement diminuer tout au long de la grossesse. On recommande de surveiller attentivement la réponse clinique chez les femmes traitées par TRILEPTAL durant la grossesse, et on doit envisager d'évaluer les variations des taux plasmatiques de MHD afin d'assurer la

maîtrise adéquate des crises d'épilepsie tout au long de la grossesse (voir les sections [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [Surveillance du traitement médicamenteux](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)). Il pourrait être également recommandé de surveiller le taux plasmatique de MHD après l'accouchement, particulièrement si la dose du médicament a été augmentée durant la grossesse, afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables liés au taux plasmatique du médicament.

### **Nouveau-né**

On a signalé des hémorragies chez certains nouveau-nés dont la mère avait fait l'objet d'un traitement antiépileptique. Par mesure de précaution, il convient de donner un supplément de vitamine K<sub>1</sub> à la mère au cours des dernières semaines de la grossesse ainsi qu'au nouveau-né.

#### **7.1.2 Allaitement**

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

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (6 – 16 ans) :** TRILEPTAL est indiqué en monothérapie ou comme traitement d'appoint dans les crises partielles chez les patients âgés de six à seize ans. TRILEPTAL a été administré à quelque 623 patients âgés de 3 à 17 ans (dont 185 ont été traités en monothérapie) dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, et à environ 615 patients âgés de 3 à 17 ans dans d'autres essais (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) pour obtenir une description des effets indésirables associés à l'emploi de TRILEPTAL dans ce groupe de patients).

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Voir la section [4.1 Considérations posologiques, Personnes âgées](#).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques

portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

**Traitement d'appoint et monothérapie chez des adultes ayant déjà pris d'autres antiépileptiques** : Les effets indésirables le plus souvent observés ( $\geq 5\%$ ) pendant le traitement par TRILEPTAL et dont la fréquence était nettement plus grande que chez les patients qui recevaient un placebo étaient les suivants : étourdissements, somnolence, diplopie, fatigue, nausées, vomissements, ataxie, troubles de la vision, douleur abdominale, tremblements, dyspepsie et troubles de la démarche.

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

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

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

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

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

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

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

**Fréquence des effets indésirables dans les essais cliniques contrôlés** : Les prescripteurs doivent comprendre que les nombres présentés aux Tableaux 3, 4, 5, 6 et 7 ne peuvent être utilisés pour prédire la fréquence des effets indésirables chez leurs propres patients, étant donné que les caractéristiques des patients et d'autres facteurs ne seront pas nécessairement les mêmes que dans les essais cliniques. De la même façon, ces données ne peuvent faire l'objet d'une comparaison directe avec les fréquences obtenues dans d'autres essais cliniques, puisque les traitements, leur emploi et les investigateurs diffèrent. Un examen de ces données peut toutefois donner au prescripteur un point de référence à partir duquel apprécier la contribution relative du médicament et de facteurs non pharmacologiques aux effets indésirables dans les études de cohorte.

**Essais cliniques contrôlés sur le traitement d'appoint et la monothérapie chez des adultes ayant déjà pris des antiépileptiques** : Le Tableau 3 présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement chez au moins 2 % des patients adultes atteints d'épilepsie ayant reçu TRILEPTAL ou un placebo comme traitement d'appoint. Ces manifestations étaient plus nombreuses chez les patients traités par TRILEPTAL, quelle que soit la dose. Le tableau 4 dresse la liste des signes et symptômes apparus pendant le traitement chez des patients qui étaient passés d'un autre antiépileptique à TRILEPTAL à dose élevée ou faible (300 mg). Soulignons que les patients qui ont abandonné certains essais sur la monothérapie pendant la phase préliminaire d'évaluation de la tolérabilité ne sont pas pris en compte dans ces tableaux.

**Tableau 3** Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans un essai clinique contrôlé sur l'administration de TRILEPTAL comme traitement d'appoint chez des adultes (effets observés chez au moins 2 % des patients traités à l'aide de 2400 mg/jour de TRILEPTAL, avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo)

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

Hyponatrémie	3	1	2	1
<b>Appareil locomoteur</b>				
Faiblesse musculaire	1	2	2	0
Entorses et foulures	0	2	2	1
<b>Système nerveux</b>				
Céphalées	32	28	26	23
Étourdissements	26	32	49	13
Somnolence	20	28	36	12
Ataxie	9	17	31	5
Nystagmus	7	20	26	5
Troubles de la démarche	5	10	17	1
Insomnie	4	2	3	1
Tremblements	3	8	16	5
Nervosité	2	4	2	1
Agitation	1	1	2	1
Troubles de la coordination	1	3	2	1
Anomalies de l'EEG	0	0	2	0
Troubles de la parole	1	1	3	0
Confusion	1	1	2	1
Traumatisme crânien	1	0	2	1
Dysmétrie	1	2	3	0
Troubles de la pensée	0	2	4	0
<b>Appareil respiratoire</b>				
Rhinite	2	4	5	4

<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Acné	1	2	2	0
<b>Organes sensoriels</b>				
Diplopie	14	30	40	5
Vertige	6	12	15	2
Troubles de la vision	6	14	13	4
Troubles de l'accommodation	0	0	2	0

**Tableau 4** Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans des essais cliniques contrôlés sur l'administration de TRILEPTAL en monothérapie chez des adultes ayant déjà pris d'autres antiépileptiques (effets observés chez au moins 2 % des patients traités à l'aide de 2400 mg/jour de TRILEPTAL, avec une plus grande fréquence que dans le groupe témoin ayant reçu de faibles doses)

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

<b>Infections et infestations</b>		
Infection virale	7	5
Infection	2	0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Hyponatrémie	5	0
Soif	2	0
<b>Système nerveux</b>		
Céphalées	31	15
Étourdissements	28	8
Somnolence	19	5
Anxiété	7	5
Ataxie	7	1
Confusion	7	0
Nervosité	7	0
Insomnie	6	3
Tremblements	6	3
Amnésie	5	1
Exacerbation des convulsions	5	2
Labilité émotionnelle	3	2
Hypoesthésie	3	1
Troubles de la coordination	2	1
Nystagmus	2	0
Troubles de la parole	2	0
<b>Appareil respiratoire</b>		

Infection des voies respiratoires supérieures	10	5
Toux	5	0
Bronchite	3	0
Pharyngite	3	0
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Bouffées vasomotrices	2	1
Purpura	2	0
<b>Organes sensoriels</b>		
Troubles de la vision	14	2
Diplopie	12	1
Perturbations gustatives	5	0
Vertige	3	0
Otalgie	2	1
Infection auriculaire	2	0
<b>Appareils génito-urinaire et reproducteur</b>		
Infection urinaire	5	1
Polyurie	2	1
Vaginite	2	0

**Essais cliniques contrôlés sur la monothérapie chez des adultes n'ayant jamais pris d'antiépileptiques :** Le Tableau 5 présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement dans un essai clinique contrôlé sur la monothérapie chez des adultes n'ayant jamais pris d'antiépileptiques auparavant. Ces manifestations ont été observées chez au moins 2 % des patients adultes atteints d'épilepsie ayant reçu TRILEPTAL ou un placebo, et étaient plus fréquentes dans le groupe traité par TRILEPTAL.

**Tableau 5** Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans un essai clinique contrôlé sur l'administration en monothérapie de TRILEPTAL chez des adultes n'ayant jamais pris d'antiépileptiques (effets observés chez au moins 2 % des patients)

traités par TRILEPTAL, avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo)

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

Épistaxis	4	0
Infections pulmonaires	4	0
Sinusite	4	2
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Éruption cutanée	4	2
<b>Organes sensoriels</b>		
Troubles de la vision	4	0

**Essais cliniques contrôlés sur le traitement d'appoint ou la monothérapie chez des enfants ayant déjà pris des antiépileptiques** : Le Tableau 6 présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement chez au moins 2 % des enfants atteints d'épilepsie ayant reçu TRILEPTAL ou un placebo comme traitement d'appoint. Ces manifestations étaient plus nombreuses chez les patients traités par TRILEPTAL.

**Tableau 6** Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans des essais cliniques contrôlés sur le traitement d'appoint chez des enfants ayant déjà pris d'autres antiépileptiques (effets observés chez au moins 2 % des patients traités par TRILEPTAL, avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo)

Appareil ou système / Effet indésirable	Oxcarbazépine N = 171 %	Placebo N = 139 %
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	13	9
Allergie	2	0
Asthénie	2	1
<b>Appareil digestif</b>		
Vomissements	33	14
Nausées	19	5

Constipation	4	1
Dyspepsie	2	0
<b>Systeme nerveux</b>		
Céphalées	31	19
Somnolence	31	13
Étourdissements	28	8
Ataxie	13	4
Nystagmus	9	1
Labilité émotionnelle	8	4
Troubles de la démarche	8	3
Tremblements	6	4
Troubles de la parole	3	1
Troubles de la concentration	2	1
Convulsions	2	1
Contractions musculaires involontaires	2	1
<b>Appareil respiratoire</b>		
Rhinite	10	9
Pneumonie	2	1
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Ecchymoses	4	2
Hyperhidrose	3	0
<b>Organes sensoriels</b>		
Diplopie	17	1

Troubles de la vision	13	1
Vertige	2	0

**Essais cliniques contrôlés sur la monothérapie chez des enfants n'ayant jamais pris d'antiépileptiques :** Le Tableau 7 présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement, sans égard à la relation au médicament étudié, lors des essais cliniques contrôlés sur la monothérapie chez des enfants n'ayant jamais pris d'antiépileptiques auparavant. Ces manifestations ont été observées chez au moins 2 % des enfants atteints d'épilepsie ayant reçu TRILEPTAL ou un placebo, et étaient plus fréquentes dans le groupe traité par TRILEPTAL.

**Tableau 7** Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement, sans égard à la relation au médicament étudié, lors des essais cliniques contrôlés sur l'administration de TRILEPTAL en monothérapie chez des enfants n'ayant jamais pris d'antiépileptiques (effets observés chez au moins 2 % des patients traités par TRILEPTAL, avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo)

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

Céphalées	45.0	17.6
Somnolence	25.6	0
Étourdissements	15.5	0
Apathie	9.3	0
Troubles d'apprentissage non spécifiés	3.9	0
Réactions agressives	3.1	0
<b>Appareil respiratoire</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	7.8	5.9
Épistaxis	3.9	0
Rhinite	2.3	0
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Acné	6.2	0
Prurit	4.7	0
Impétigo	2.3	0
<b>Appareils génito-urinaire et reproducteur</b>		
Dysménorrhée	2.3	0

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

#### Autres effets indésirables observés pendant l'administration de TRILEPTAL

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

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

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

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

**Sang et système lymphatique** : Leucopénie, thrombocytopenie.

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

**Appareil locomoteur** : Hypertonie musculaire.

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

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

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

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

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

**Appareils génito-urinaire et reproducteur** : Dysurie, hématurie, saignements intermenstruels,

leucorrhée, ménorrhagie, pollakiurie, douleur rénale, douleur des voies urinaires, polyurie, priapisme, calculs rénaux.

**Autre :** Lupus érythémateux aigu disséminé

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

**Troubles du sang et du système lymphatique :** Aplasie médullaire, agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, neutropénie (voir la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Système sanguin](#)).

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

**Troubles du système immunitaire :** Troubles d'hypersensibilité multiorganique caractérisés par des symptômes tels qu'éruptions cutanées, fièvre, lymphadénopathie, éosinophilie et arthralgie de même que par des anomalies des épreuves de la fonction hépatique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité multiorganique](#)), réactions anaphylactiques (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité](#)).

**Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales :** Chute.

**Métabolisme et nutrition :** Carence en acide folique, résultats anormaux à des épreuves de la fonction thyroïdienne (diminution des taux de T<sub>4</sub> totale et/ou de T<sub>4</sub> libre), hypothyroïdie (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypothyroïdie](#)), syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (ADH).

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

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

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané:** Urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Réactions cutanées](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions dermatologiques graves](#)), réactions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose

exanthématique généralisée aiguë.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### Inhibition enzymatique

L'oxcarbazépine et MHD inhibent le cytochrome P<sub>450</sub> CYP2C19. On pourrait donc observer des interactions lors de l'administration concomitante de fortes doses (p. ex., 2400 mg/kg/jour) de TRILEPTAL et de médicaments métabolisés par cette isoenzyme (p. ex., le phénobarbital et la phénytoïne ; voir ci-dessous). Chez certains patients, il peut être nécessaire de réduire la dose des médicaments administrés en concomitance avec TRILEPTAL, si ces derniers sont métabolisés par la CYP2C19. Dans les microsomes hépatiques humains, l'oxcarbazépine et le MHD ont une capacité limitée, voire nulle, d'inhiber les isoenzymes suivantes : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 et CYP4A11.

#### Induction enzymatique

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

*In vitro*, l'oxcarbazépine et le MHD ne sont que de faibles inducteurs de l'UDP-glucuronyl transférase (UGT) ; il est donc improbable que, *in vivo*, ils aient un effet sur les médicaments qui sont principalement éliminés par conjugaison sous l'action de cette enzyme (p. ex., l'acide valproïque et la lamotrigine). Malgré le faible pouvoir inducteur de l'oxcarbazépine et du MHD, il peut être nécessaire d'augmenter la dose des médicaments administrés en concomitance avec TRILEPTAL si ces derniers sont métabolisés par la CYP3A4 ou par conjugaison (sous l'action de l'UDP-gt). L'interruption définitive du traitement par TRILEPTAL peut nécessiter une diminution de la dose des médicaments concomitants. Des études menées sur des hépatocytes humains ont confirmé que l'oxcarbazépine et le MHD sont de faibles inducteurs des isoenzymes des sous-familles des CYP 2B et 3A4. On ignore le pouvoir inducteur de l'oxcarbazépine et du MHD sur les autres isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub>.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

L'alcool peut augmenter les effets sédatifs de TRILEPTAL.

## **9.4 Interactions médicament-médicament**

### **Antiépileptiques et inducteurs enzymatiques**

On a étudié les interactions éventuelles entre TRILEPTAL et d'autres antiépileptiques dans le cadre d'essais cliniques. Les effets de ces interactions sur l'ASC et la  $C_{\min}$  moyennes sont résumés au Tableau 8.

**Tableau 8**                      **Résumé des interactions entre TRILEPTAL et d'autres antiépileptiques**

Antiépileptique administré en concomitance	Dose de l'antiépileptique (mg/jour)	Dose de TRILEPTAL (mg/jour)	Influence de TRILEPTAL sur la concentration de l'antiépileptique (variation moyenne, IC de 90 %)	Influence de l'antiépileptique sur la concentration de MHD (variation moyenne, IC de 90 %)
Carbamazépine	De 400 à 1200	900	inchangée <sup>1</sup>	diminution de 40 % (IC : diminution de 17 %, diminution de 57 %)
Phénobarbital	De 100 à 150	De 600 à 1800	élévation de 14 % [IC : élévation de 2 %, élévation de 24 %]	diminution de 25 % (IC : diminution de 12 %, diminution de 51 %)
Phénytoïne	De 250 à 500	De 600 à 1800 > 1200 à 2400	inchangée <sup>1,2</sup> ; élévation d'au plus 40 % <sup>3</sup> [IC : élévation de 12 %, élévation de 60 %]	diminution de 30 % (IC : diminution de 3 %, diminution de 48 %)
Acide valproïque	De 400 à 2800	De 600 à 1800	inchangée <sup>1</sup>	diminution de 18 % (IC : diminution de 13 %, diminution de 40 %)

<sup>1</sup> inchangée : variation moyenne de moins de 10 %

<sup>2</sup> Enfants

<sup>3</sup> Élévation moyenne chez l'adulte recevant une dose élevée de TRILEPTAL

*In vivo*, les concentrations plasmatiques de phénytoïne ont augmenté dans une proportion pouvant atteindre 40 % lorsque TRILEPTAL était administré à des doses supérieures à 1200 mg/jour. En conséquence, lorsque des doses de TRILEPTAL supérieures à 1200 mg/jour sont administrées en association avec de la phénytoïne, il peut être nécessaire de réduire la dose de cette dernière (voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Précisons cependant que l'augmentation de la concentration de phénobarbital est plutôt faible (15 %) lorsque ce dernier est administré en concomitance avec TRILEPTAL.

On a démontré que de puissants inducteurs des enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> et/ou de l'UDP-

glucuronyl transférase (UGT) (p. ex., la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital) diminuent les concentrations plasmatiques/sériques de MHD (de 29 % à 49 %).

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

### **Contraceptifs hormonaux**

L'administration concomitante de TRILEPTAL et d'un contraceptif oral a eu des répercussions sur les concentrations plasmatiques des deux hormones que contient ce dernier, soit l'éthinylœstradiol et le lévonorgestrel. L'ASC moyenne de l'éthinylœstradiol a diminué de 48 % (IC de 90 % : 22 à 65) dans une étude et de 52 % (IC de 90 % : 38 à 52) dans une autre. L'ASC moyenne du lévonorgestrel a diminué de 32 % (IC de 90 % : 20 à 45) dans une étude et de 52 % (IC de 90 % : 42 à 52) dans une autre. En conséquence, l'emploi concomitant de TRILEPTAL et de contraceptifs hormonaux peut rendre ces derniers inefficaces. Aucun essai n'a été mené sur l'emploi concomitant d'autres contraceptifs oraux ou d'implants.

### **Inhibiteurs calciques**

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

### **Autres interactions médicamenteuses**

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

## **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

TRILEPTAL exerce son action pharmacologique principalement par l'intermédiaire de l'hydroxy-10 oxcarbazépine, son métabolite monohydroxylé (MHD) (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme et Élimination](#)). On ne connaît pas le mécanisme précis par lequel l'oxcarbazépine et le MHD exercent leur action anticonvulsivante. Toutefois, les résultats d'études électrophysiologiques *in vitro* indiquent que ces agents provoquent le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant ainsi la stabilisation des membranes des neurones hyperexcités, l'inhibition de décharges neuronales répétées et le ralentissement de la propagation de l'influx synaptique. On croit que ce phénomène contribue de façon importante à empêcher que la crise épileptique n'affecte les régions intactes du cerveau. De plus, l'augmentation de la conductance pour les ions de potassium et la modulation des canaux calciques activés par un potentiel d'action élevé pourraient contribuer aux effets anticonvulsivants du médicament. On n'a observé aucune interaction significative entre l'oxcarbazépine ou le MHD, d'une part, et les neurotransmetteurs ou les récepteurs modulateurs du cerveau, d'autre part.

### 10.2 Pharmacodynamie

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

### 10.3 Pharmacocinétique

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

Après l'administration d'une dose unique de TRILEPTAL en comprimé à des volontaires sains à

jeun de sexe masculin, le temps écoulé avant l'obtention de la concentration plasmatique maximale ( $t_{max}$ ) médian était de 4,5 heures (intervalle de 3 à 13 heures).

Après l'administration d'une dose unique de 600 mg de TRILEPTAL en suspension orale à des volontaires sains à jeun de sexe masculin, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) moyenne du MHD était de 24,9  $\mu\text{mol/L}$  et le  $t_{max}$  médian, de 6 heures.

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

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

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

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

Le MHD se fixe aux protéines sériques, en particulier à l'albumine, dans une proportion d'environ 40 %. La fixation aux protéines est indépendante de la concentration sérique à l'intérieur de la plage thérapeutique pertinente. L'oxcarbazépine et le MHD ne se fixent pas à la  $\alpha_1$ -glycoprotéine acide.

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

**Élimination :** L'élimination de l'oxcarbazépine se fait principalement sous forme de métabolites dont l'excrétion est assurée surtout par les reins. Plus de 95 % de la dose administrée est récupérée dans les urines, dont moins de 1 % sous forme d'oxcarbazépine inchangée. L'excrétion fécale compte pour moins de 4 % de la dose administrée. Environ 80 % de la dose se retrouve dans les urines, soit sous forme de MHD glucuroconjugué (49 %) soit sous forme de

MHD inchangé (27 %). Le DHD, un métabolite inactif, équivaut à environ 3 %, et les conjugués du MHD et de l'oxcarbazépine, à 13 % de la dose.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Après l'administration d'une dose unique de 5 ou de 15 mg/kg de TRILEPTAL chez des enfants de moins de 8 ans, l'ASC du MHD en fonction de la dose était de 30 à 40 % inférieure aux résultats obtenus chez des enfants de plus de 8 ans. Chez ces derniers, la clairance est presque équivalente à celle des adultes.
- **Personnes âgées** : Par suite de l'administration de doses uniques (300 mg) et multiples (600 mg/jour) de TRILEPTAL à des volontaires âgés (de 60 à 82 ans), les concentrations plasmatiques maximales et l'ASC du MHD étaient de 30 à 60 % plus élevées que chez des volontaires plus jeunes (de 18 à 32 ans). Une comparaison entre ces deux groupes révèle que la différence était attribuable à la réduction de la clairance de la créatinine associée à l'âge.
- **Sexe** : Aucune différence sur le plan pharmacocinétique entre les deux sexes n'a été observée chez les enfants, les adultes et les personnes âgées.
- **Grossesse et allaitement** : En raison de modifications physiologiques survenant durant la grossesse, les taux plasmatiques de MHD peuvent graduellement diminuer tout au long de la grossesse (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- **Polymorphisme génétique** : (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ascendance et allèle du gène HLA-A, Ascendance et allèle du gène HLA-B](#))
- **Origine ethnique** : Aucune étude n'a été réalisée dans le but précis de déterminer l'effet, s'il existe, de la race sur le devenir de l'oxcarbazépine dans l'organisme.
- **Insuffisance hépatique** : Le comportement pharmacocinétique et le métabolisme de l'oxcarbazépine et du MHD ont été évalués chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance hépatique, après l'administration d'une dose unique de 900 mg par voie orale. La présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a pas altéré le comportement pharmacocinétique de l'oxcarbazépine ni du MHD. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la dose de TRILEPTAL chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le comportement pharmacocinétique de l'oxcarbazépine et du MHD n'a pas été évalué en présence d'une insuffisance hépatique grave.
- **Insuffisance rénale** : Il existe une corrélation linéaire entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale du MHD. Lorsqu'une dose unique de 300 mg de TRILEPTAL est administrée à des insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la demi-vie d'élimination du MHD est prolongée à 19 heures, et l'ASC double. On recommande donc d'adapter la dose de TRILEPTAL chez ces patients (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

Suspension orale : conserver à une température de 15 à 30 °C dans son contenant d'origine. Une fois le flacon ouvert, utiliser la suspension dans les 7 semaines qui suivent.

Conserver TRILEPTAL hors de la portée et de la vue des enfants.

Il n'existe pas de directives particulières pour le traitement de ces produits.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Oxcarbazépine

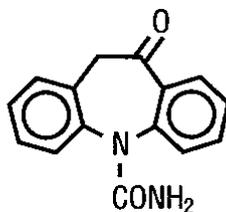
Nom chimique : 10,11-dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule :  $C_{15}H_{12}N_2O_2$

Masse moléculaire : 252,28

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre, cristaux ou agglomérats blancs ou orange fade
Solubilité :	0,083 g/L dans l'eau (pH de 7,0 à 25 °C)
pKa et PH :	pKa = 10,7 ± 0,2  Le pH d'une solution aqueuse d'oxcarbazépine à 0,008 % est de 7,2 à 25 °C.
Coefficient de partition :	log P = 1,31 (tampon n-octanol/phosphate de pH 7,4 à 25 °C)
Point de fusion :	215 à 216 °C

## 14 ESSAIS CLINIQUES

Les résultats des essais cliniques sur lesquels l'indication d'origine a été approuvée ne sont pas disponibles.

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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

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

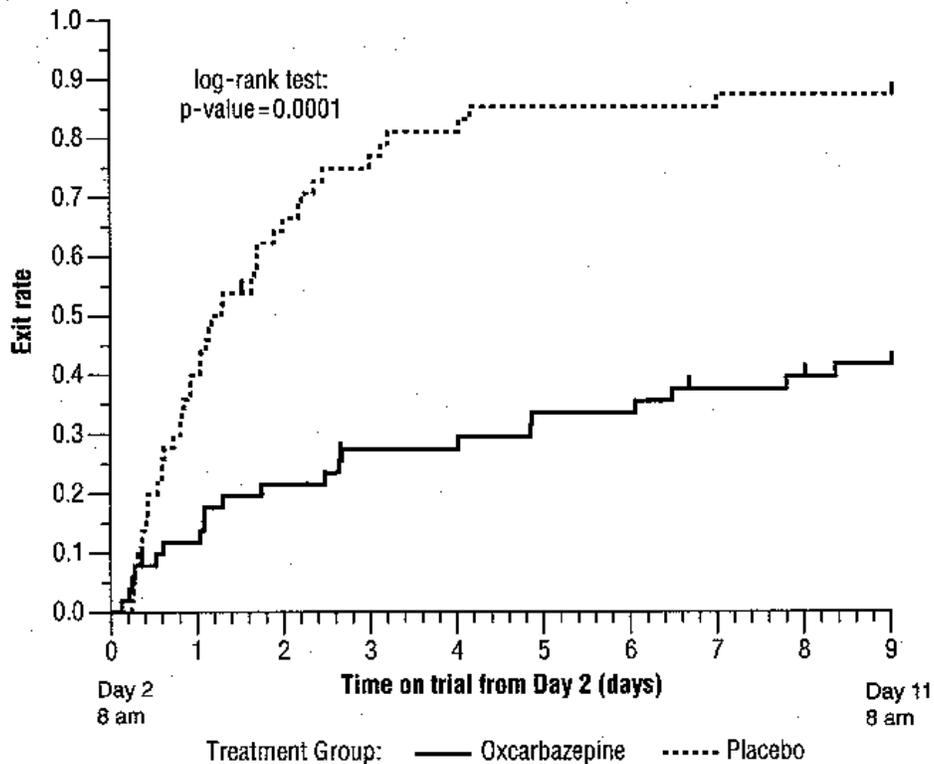
### 14.2 Résultats de l'étude

#### Essais sur l'emploi de TRILEPTAL en monothérapie

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

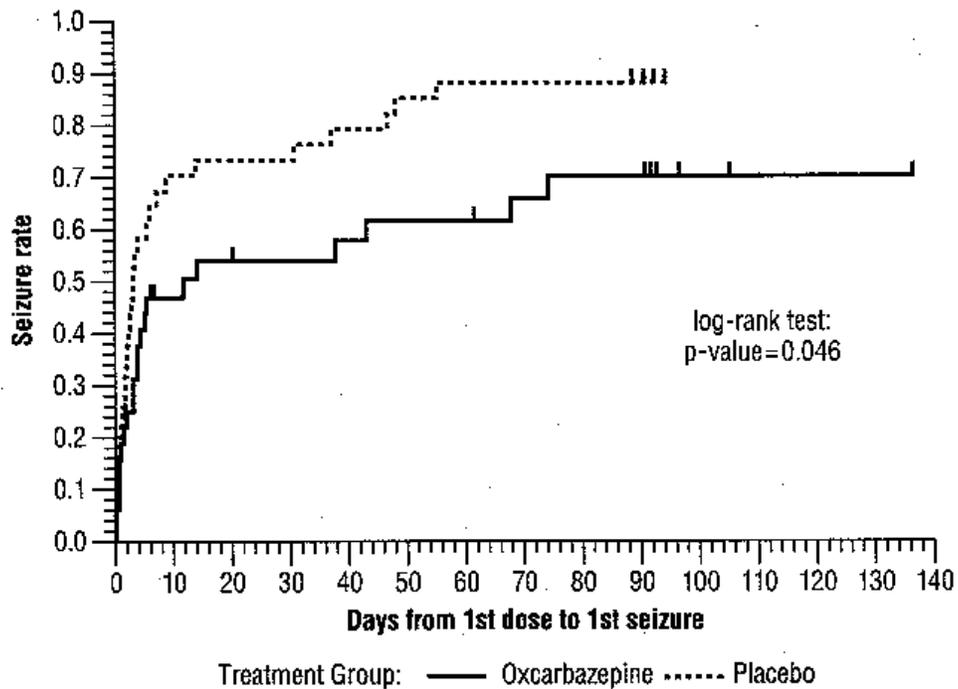
Un essai contrôlé par placebo a été mené chez 102 patients (âgés de 11 à 62 ans) atteints d'épilepsie partielle réfractaire, qui venaient d'être hospitalisés pour une évaluation en vue d'une intervention chirurgicale visant à remédier à l'épilepsie. Les patients, qui avaient cessé de prendre tout antiépileptique,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

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



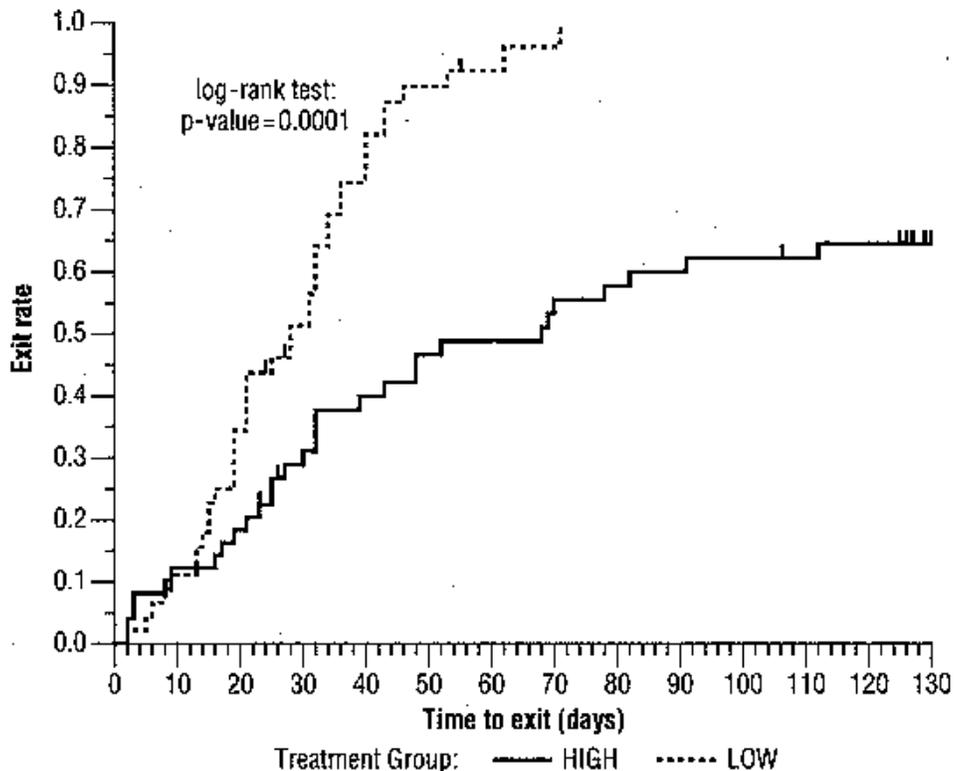
Dans le cadre du deuxième essai contrôlé par placebo, on comptait 67 patients (âgés de 8 à 69 ans) n'ayant jamais pris d'antiépileptiques et venant de recevoir un diagnostic à la suite de crises partielles. Les patients ont reçu au hasard un placebo ou TRILEPTAL, à raison de 300 mg deux fois par jour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

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



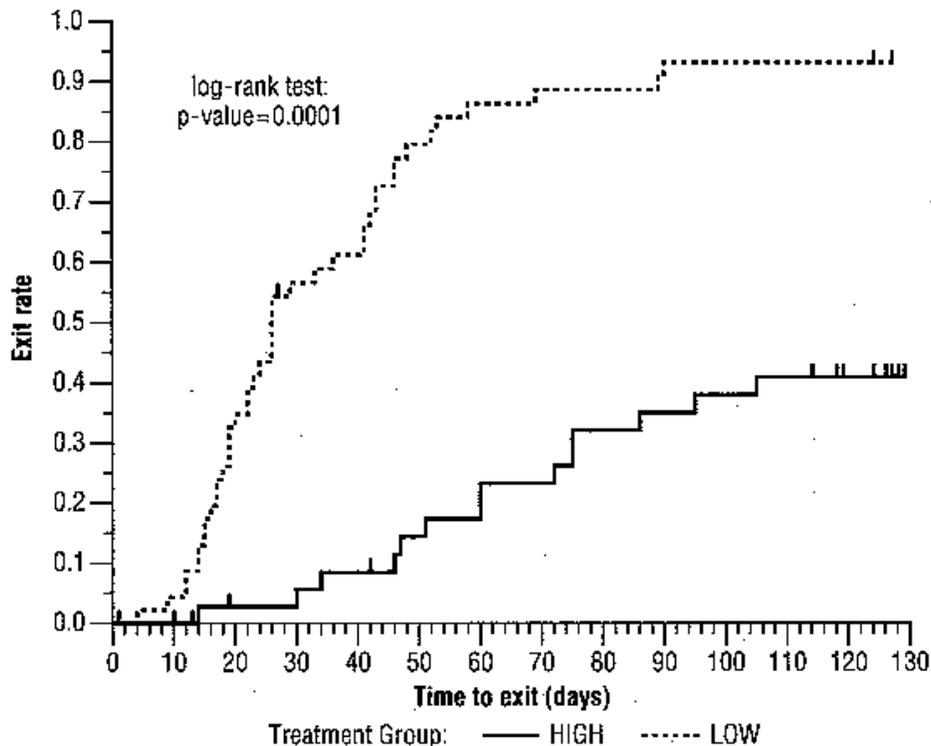
Dans un troisième essai, TRILEPTAL, administré en monothérapie à raison de 2400 mg/jour, a été substitué à la carbamazépine chez 143 patients (âgés de 12 à 65 ans) dont les crises partielles étaient mal stabilisées par ce médicament administré seul à des doses fixes de 800 à 1600 mg/jour. L'administration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

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



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

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



### Essais sur l'emploi de TRILEPTAL comme traitement d'appoint

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

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

Les adultes ayant pris part aux essais ont reçu des doses fixes de 600, de 1200 ou de 2400 mg/jour, alors que les enfants ont reçu une dose d'entretien variant de 30 à

46 mg/kg/jour, selon leur poids au départ. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais était le pourcentage de variation de la fréquence des crises partielles pendant la phase de traitement à double insu par rapport à la phase préliminaire dans l'un et l'autre des groupes. Cette comparaison était statistiquement significative et en faveur de TRILEPTAL pour toutes les doses étudiées dans les deux essais ( $p = 0,0001$ ). Le nombre de patients ayant reçu au hasard chacune des doses, le taux médian de crises au départ et la réduction médiane du taux de crises, exprimée en pourcentage, sont présentés pour chaque essai dans le tableau 9. Dans l'essai chez l'adulte, il importe de souligner que, au sein du groupe qui recevait la dose élevée, plus de 65 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables ; seuls 46 patients (soit 27 %) de ce groupe ont terminé l'essai de 28 semaines (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)), un résultat non observé dans les études sur l'administration en monothérapie.

**Tableau 9** Résumé du pourcentage de variation de la fréquence des crises partielles par rapport aux valeurs de départ dans les essais contrôlés par placebo sur le traitement d'appoint

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

<sup>1</sup>  $p = 0,0001$  ; \* = nombre de crises sur 28 jours

Des analyses de sous-groupes de patients ayant participé à ces essais, portant sur l'efficacité antiépileptique de TRILEPTAL en fonction du sexe, ont révélé qu'il n'existait pas de différence

importante entre les hommes et les femmes quant à la réponse thérapeutique. Compte tenu de la faible proportion de patients âgés de plus de 65 ans dans les essais contrôlés, il n'a pas été possible d'évaluer adéquatement l'effet du médicament chez les personnes âgées.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Pharmacologie détaillée

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

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

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

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

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

- Le MHD et l'oxcarbazépine ont limité les décharges de haute fréquence soutenues et répétées des potentiels d'action de neurones en culture.
- Le MHD et la lamotrigine ont diminué l'amplitude du potentiel d'action dans des coupes millimétriques de néocortex de rats où ils étaient présents à la concentration de  $3 \times 10^{-6}$  et de  $2 \times 10^{-4}$  M, respectivement, en présence ou non de magnésium. On a donc pu conclure que cet effet, contraire à celui du felbamate qui n'était efficace que dans des solutions exemptes de magnésium, n'était pas provoqué par le N-méthyl D-aspartate (NMDA).
- Le MHD, présent en concentrations se situant entre  $3 \times 10^{-6}$  et  $10^{-4}$  M, a inhibé les potentiels postsynaptiques excitateurs glutaminergiques (études intracellulaires de neurones de l'aire striée dans des coupes du cortex strié), alors que l'oxcarbazépine a inhibé la libération de glutamate et d'autres neurotransmetteurs stimulée par la vératridine (coupes de cerveaux de rats ; concentration produisant 50 % de l'inhibition  $CI_{50} = 4 \times 10^{-5}$  M).

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

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

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

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

Le test de provocation par le pentylènetétrazole sert généralement à évaluer la capacité d'un antiépileptique potentiel à prévenir les crises cloniques, bien qu'il puisse également servir à expliquer l'efficacité du médicament contre les absences. Ces crises ont été bloquées par l'oxcarbazépine et le MHD à la dose efficace moyenne (DE<sub>50</sub>) de 30 à 52 mg/kg par voie orale (c.-à-d. une DE<sub>50</sub> supérieure comparativement aux résultats du test électrochoc maximal).

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

Contrairement aux autres antiépileptiques, dont la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, l'acide valproïque et le diazépam, qui sont métabolisés par les oxydases du cytochrome P<sub>450</sub>, l'oxcarbazépine subit surtout une réduction au cours de sa biotransformation. C'est pourquoi elle constitue un faible inducteur des enzymes oxydantes et risque peu d'être à l'origine d'interactions médicamenteuses.

## **Toxicologie**

### **Toxicité aiguë**

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

à des souris, à des rats, à des hamsters, à des lapins et à des chiens.

### Toxicité aiguë (voie orale)

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux /dose	Dose (mg/kg)	DL <sub>50</sub>
GP 47680 (Technique de synthèse 1)				
Souris	gavage	5 M / 5 F	100, 300, 1000, 3000, 4500 ou 6000 dans une solution de CMC à 2 % ou 5000 dans une gomme arabique	Solution de CMC : 5000 (3900 à 6500) Gomme arabique : > 5000
Souris	gavage	5 M / 5 F	0,1, 1, 10, 100, 300, 1000, 2000, 3000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	> 6000
Rats	gavage	5 M / 5 F	100, 300, 1000, 3000, 4500 ou 6000 dans une solution de CMC à 2 %	> 6000
Rats	gavage	1 à 5 M/ 1 à 5 F	100, 300, 1000, 3000, 4500 ou 6000 dans une solution de CMC à 2 % ou 5000 dans une gomme arabique	Solution de CMC à 2 % : > 6000 Gomme arabique : > 5000
Rats	gavage	5 M / 5 F	0,1, 1, 10, 100, 300, 1000, 3000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	> 6000
Rats	gavage	5 M / 5 F	0 ou 1800 dans une suspension à 6 % en sirop	> 1800
Hamsters	gavage	5 M / 5 F	3000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	> 6000
Lapins	gavage	3 M / 3 F	5000 dans une gomme arabique	> 5000

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux /dose	Dose (mg/kg)	DL <sub>50</sub>
Chiens beagle	gavage	1 F	0, 600 ou 1200 dans une suspension à 6 % en sirop	
Souris	i.p.	5 M / 5 F	0,1, 1, 10, 100, 1000, 3000, 4000, 4500, 5000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	4310 (4070 à 4560)
Rats	i.p.	5 M / 5 F	0,1, 1, 10, 100, 1000, 3000, 4000 ou 6000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	4130 (3600 à 4740)
GP 47779 (Technique de synthèse 1)				
Souris	gavage	5 M / 5 F	10, 100, 300, 600, 1000, 2000 ou 3000 dans une solution de CMC à 0,7 %	1 240 (960 à 1600)
Rats	gavage	5 M / 5 F	10, 100, 300, 600, 1000, 3000, 4500 ou 6000 dans une solution de CMC à 0,7 %	4520 (3620 à 5630)
Rats nouveaux	gavage	10	10, 100, 150, 200, 250, 300, 600, 1000 ou 3000 dans une solution de CMC à 0,7 %	205 (183 à 229)
Hamsters	gavage	5 M / 5 F	10, 30, 100, 300, 600, 1000, 3000 ou 6000 dans une solution de CMC à 0,7 %	> 6000
Chiens	capsules (voie orale)	1 M/ 1 F	30, 100, 300 ou 1000	Les doses ≥ 100 ont provoqué des vomissements
Lapins	i.v.	2 M / 2 F	3, 10, 30, 60, 100, 200 ou 300 dans une solution de PEG 400	100 à 200 (M) 100 à 300 (F)

Espèce	Voie d'administration	N <sup>bre</sup> d'animaux /dose	Dose (mg/kg)	DL <sub>50</sub>
Chiens	i.v.	1 M / 1 F	3, 10, 30, 100 ou 200 dans une solution de PEG 400	> 200
Souris	i.p.	10 M / 10 F	10, 30, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 600 ou 800 dans une solution de CMC à 0,7 %	338 (320 à 358)
Rats	i.p.	10 M / 10 F	10, 100, 300, 400, 500, 600, 700, 1000, 3000 ou 6000 dans une solution de CMC à 0,7 %	484 (448 à 524)

## Toxicité subaiguë et chronique

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

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

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

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

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

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

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

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N <sup>bre</sup> d'animaux /dose	Durée	Observations
					ou élevées.
Rats	Orale (gavage)	0, 100, 300, 1000 ou 3000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	10 M / 10 F	90 jours	<p>100 mg/kg : Aucun symptôme.</p> <p>≥ 300 : Perte des poils (F) ; ↑ du poids absolu et relatif du foie (M et F) ; hypertrophie importante du foie (M et F) ; signes microscopiques d'hypertrophie hépatocellulaire légère ou marquée, et formation de gouttelettes éosinophiles dans le cytoplasme de quelques hépatocytes (M et F).</p> <p>≥ 1000 : Ataxie, faiblesse musculaire, effet sédatif, réduction de la motilité spontanée et pelage rugueux (M et F) ; ↓ du poids corporel final (M et F).</p> <p>3000 : Salivation (M et F) ; signes microscopiques de nécrose monocellulaire occasionnelle des hépatocytes (M et F).</p> <p>Tous les changements étaient réversibles à la fin de la période de suivi.</p>

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

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

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

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

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N <sup>b</sup> re d'animaux /dose	Durée	Observations et commentaires
					<p>600→400 mg/kg : ↑ du taux sérique de sodium et ↓ du taux de potassium et d'albumine chez certains animaux ; ↓ du poids absolu et relatif du cœur ; signes macroscopiques de carence en graisse corporelle, d'hypertrophie ou de distension de la vésicule biliaire, d'hypertrophie de la rate, et d'atrophie et d'hémorragie du thymus ; signes microscopiques de changements hépatocellulaires centrilobulaires, hématopoïèse extramédullaire marquée dans la rate, atrophie du thymus, élévation modérée des granules de pigments dans l'épithélium des tubes contournés des reins, et ↓ de la spermatogenèse.</p> <p>Tous les changements étaient réversibles au cours de la période de convalescence.</p>
Chiens	Orale (capsules)	0, 30, 100 ou 300→200**	8 M / 8 F	6 à 12 mois	<p>≥ 30 mg/kg : Ataxie et tremblements ; ↑ du taux sérique de sodium.</p> <p>≥ 100 mg/kg : Vomissements, salivation, dépression, diminution de l'activité, opisthotonos, raideur musculaire, dilatation des pupilles, larmolement, dépression du réflexe de redressement et accélération de la respiration ; ↑ du taux de phosphatase alcaline ; ↓ des paramètres des érythrocytes ; ↑ du poids absolu et relatif du foie.</p> <p>300→200 mg/kg : ↓ de l'activité locomotrice, léthargie, décubitus ou prostration, nystagmus, maigreur, mouvements saccadés ou oscillants de la tête, instabilité, ptose, relâchement de la membrane nictitante, exophtalmie, anorexie et déshydratation ; pertes de poids transitoires au début du traitement, diminution du gain pondéral et de la consommation totale de nourriture ; ↓ du nombre de réticulocytes.</p> <p>On n'a observé aucun changement macroscopique ou microscopique associé au traitement dans les organes ou les tissus. La majorité des changements associés au médicament étaient réversibles au terme de la période de convalescence.</p>
Rats	i.v.	0, 5, 12,5 ou 25 dans une solution de glucose à 5 %	5 M / 5 F	14 jours	<p>5 mg/kg : Aucun effet statistiquement significatif.</p> <p>≥ 12,5 mg/kg : Administration du médicament suivie presque tous les jours d'une respiration irrégulière chez la totalité des animaux.</p>
Chiens	i.v.	3 ou 10 dans une solution de	3 M / 3 F	14 jours	<p>≥ 3 mg/kg : Signes cliniques transitoires de vomissements, de diarrhée et de</p>

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	N <sup>bre</sup> d'animaux /dose	Durée	Observations et commentaires
		glucose à 5 %			<p>salivation minimales à légers.</p> <p>10 mg/kg : Signes histopathologiques d'atrophie minime à légère du thymus (M), probablement associés au stress et secondaires aux signes cliniques.</p> <p>Absence de décès et d'effets sur le poids corporel et la consommation de nourriture, ainsi que sur les paramètres ophtalmologiques, neurologiques, cardiographiques ou pathologiques cliniques. Il existe une corrélation entre les signes cliniques minimales à légers associés au traitement et la stimulation du SNC, mais on considère qu'elle n'a aucune portée toxicologique.</p>

Rats	Orale (gavage)	0, 50, 200, 600 ou 2000 dans une solution de CMC sodique à 0,5 %	10 à 12 M / 10 à 12 F	13 sem.	<p>≥ 50 mg/kg : ↑ de la consommation d'eau (M et F) ; échinocytose, polyurie et protéinurie (M et F) ; ↑ du taux d'albumine (M) ; ↑ du taux d'acides biliaires, de protéines totales, de globulines et de calcium (F) ; ↓ du nombre d'éosinophiles (M) ; ↑ du poids moyen absolu et relatif du foie (M et F).</p> <p>≥ 200 mg/kg : Coloration périnéale par voie humide ou sèche et salivation (F) ; ↑ du cholestérol total (M et F) ; ↑ du taux d'acides biliaires, de protéines totales, de calcium et de phosphore inorganique (M) ; ↑ du taux total de bilirubine et d'albumine (F) ; hypertrophie hépatocellulaire (M et F).</p> <p>≥ 600 mg/kg : Ataxie, déshydratation et hypoactivité (M et F) ; halètement, salivation et coloration périnéale par voie humide (M) ; inactivité et larmolement (F) ; ↓ du poids corporel moyen et du pourcentage de gain pondéral (M) ; ↑ du taux d'hémoglobine, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), du volume globulaire moyen (VGM) et du taux de gamma-GT (M) ; ↑ du taux de phosphore inorganique (F) ; ↓ de la concentration de glucose et de triglycérides (M et F) ; ↓ du temps de prothrombine (M) ; néphropathie (M).</p> <p>2000 mg/kg : Décès (2 M et 1 F) ; râles, décubitus et taches sur la fourrure (M et F) ; inactivité, larmolement et coloration périnéale par voie sèche (M) ; halètement (F) ; ↓ du poids corporel moyen et du pourcentage de gain pondéral (F) ; ↓ de la consommation moyenne de nourriture (M et F) ; ↑ de l'hématocrite et de la bilirubine totale (M) ; ↑ du VGM et du taux de gamma-GT (F) ; ↓ de la numération leucocytaire et lymphocytaire (M et F) ; ↓ de la numération éosinophile (F).</p>
------	-------------------	--	-----------------------	---------	---

## Cancérogénicité

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

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

négligeable. L'étiologie des tumeurs dans les voies reproductrices de la femelle n'est pas claire, mais pourrait être associée à l'altération du métabolisme des hormones reproductives résultant de l'induction des enzymes hépatiques ; on a observé une augmentation de l'incidence des cytologies acycliques dans l'étude sur la fertilité chez le rat portant sur le GP 47779. On pourrait donc en conclure que le traitement par le GP 47779 modifie l'homéostasie hormonale.

### **Mutagenèse**

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

### **Études sur la reproduction**

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

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

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

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

## **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

### **LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**PrTRILEPTAL<sup>MD</sup>**

#### **Comprimés d'oxcarbazépine et suspension orale d'oxcarbazépine**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TRILEPTAL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TRILEPTAL**.

### Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles sanguins** : Au cours de l'administration de TRILEPTAL, des effets indésirables graves ont été signalés, notamment :
  - l'agranulocytose (faible concentration de globules blancs),
  - l'anémie aplasique (dommages aux cellules devant devenir des cellules sanguines matures),
  - la leucopénie (faible concentration de globules blancs),
  - la thrombocytopénie (faible concentration de plaquettes sanguines),
  - l'hépatite (inflammation du foie).

Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé de près afin de détecter les signes et symptômes de ces troubles sanguins. À la moindre manifestation de dépression médullaire osseuse importante, votre professionnel de la santé pourrait interrompre votre traitement par TRILEPTAL.

- **Réactions cutanées** : TRILEPTAL peut entraîner des réactions cutanées graves et parfois mortelles, notamment :
  - le syndrome de Stevens-Johnson (SJS),
  - l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse,
  - des réactions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux,
  - la pustulose exanthématique aiguë généralisée,
  - l'éruption cutanée maculopapulaire.

Certaines de ces réactions cutanées sont attribuables à des facteurs génétiques, en particulier si vous avez des origines asiatiques. Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses de sang afin de vérifier si TRILEPTAL peut vous convenir.

- Si vous avez une réaction cutanée grave, telle qu'une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des vésicules sur les lèvres, les yeux, autour de la bouche, ou une desquamation de la peau (peau qui pèle) s'accompagnant de fièvre, informez-en immédiatement votre médecin. Ce dernier pourrait mettre fin au traitement par TRILEPTAL.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir des renseignements complémentaires sur les effets secondaires graves.

## **Pour quoi TRILEPTAL est-il utilisé?**

TRILEPTAL est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement des crises épileptiques partielles chez l'adulte et l'enfant (entre 6 et 16 ans).

## **Comment TRILEPTAL agit-il?**

TRILEPTAL est un médicament appartenant à la classe des anticonvulsivants ou antiépileptiques qui sert à traiter l'épilepsie. On croit que TRILEPTAL agit en régularisant l'activité des cellules nerveuses « trop excitables » du cerveau, ce qui peut contribuer à supprimer ou à réduire la fréquence des crises partielles.

## **Quels sont les ingrédients dans TRILEPTAL?**

Ingrédient médicamenteux : oxcarbazépine

Ingrédients non médicinaux :

- **Comprimés** : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 4000 et 8000, oxyde de fer jaune et/ou noir et/ou rouge, silice colloïdale anhydre stéarate de magnésium et talc. .
- **Suspension orale** : acide ascorbique, acide sorbique, alcool éthylique, arôme de prune jaune et de citron, carboxyméthylcellulose, cellulose microcristalline, eau purifiée, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, propylène glycol, saccharine sodique, sorbitol et stéarate de polyéthylène glycol-400. et.

## **TRILEPTAL est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

- Comprimés : 300 mg et 600 mg
- Suspension orale : 60 mg/mL

## **Ne prenez pas TRILEPTAL si :**

- vous êtes allergique à l'oxcarbazépine, à l'acétate d'eslicarbazépine (une autre substance active apparentée à l'oxcarbazépine) ou à tout autre ingrédient de TRILEPTAL.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRILEPTAL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez déjà présenté une réaction allergique à la carbamazépine (comme une éruption cutanée);
- si vous êtes allergique aux parabènes (la suspension orale contient du méthylparabène);
- si vous présentez une intolérance au fructose (la suspension orale contient du sorbitol);
- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie;
- si vous avez ou eu des problèmes cardiaques;

- si vous avez des origines asiatiques;
- si vous prenez d'autres médicaments antiépileptiques (médicaments contre l'épilepsie);
- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- si vous prenez des diurétiques (médicaments qui aident les reins à éliminer le sel et l'eau en augmentant la production d'urine);
- si vous savez que votre taux sanguin de sodium est faible;
- si vous présentez des antécédents personnels ou familiaux de troubles osseux.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

TRILEPTAL peut entraîner les effets suivants :

- **Troubles osseux :** L'emploi prolongé d'antiépileptiques tels que l'oxcarbazépine est associé à un risque de diminution de la densité minérale osseuse pouvant entraîner l'affaiblissement et la fragilité des os.
- **Hyponatrémie** (faible taux sanguin de sodium) : L'emploi de TRILEPTAL peut causer de l'hyponatrémie. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de signes et symptômes d'hyponatrémie chez vous ou chez votre enfant. Il pourrait décider de diminuer ou d'arrêter le traitement par TRILEPTAL.
- **Hypothyroïdie** (fonction thyroïdienne diminuée ou faible) : L'emploi de TRILEPTAL peut causer de l'hypothyroïdie. Votre professionnel de la santé surveillera le taux d'hormones thyroïdiennes, en particulier chez les enfants. Il pourrait décider de diminuer ou d'arrêter le traitement par TRILEPTAL.
- **Troubles mentaux ou moteurs :** L'emploi de TRILEPTAL peut avoir des répercussions sur vos performances mentales ou motrices. Cela peut entraîner des difficultés de concentration, des problèmes d'élocution, de la somnolence, de la fatigue, des troubles de la coordination, une ataxie et des problèmes pour marcher. Si jamais vous éprouvez un ou plusieurs de ces symptômes, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- **Aggravation de l'épilepsie :** L'emploi de TRILEPTAL a été associé à une aggravation de l'épilepsie, en particulier chez les enfants. Si vous remarquez que vous avez davantage de crises ou que le schéma d'apparition de ces dernières se modifie, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé. Il vérifiera s'il faut réduire votre dose ou arrêter le traitement.
- **Idées et comportement suicidaires :** Les antiépileptiques comme TRILEPTAL peuvent augmenter le risque de pensées ou comportements suicidaires (volonté de se blesser ou de se tuer). Si vous avez de telles idées, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir des renseignements complémentaires sur les effets secondaires graves.

## Grossesse :

Si vous êtes aptes à procréer, que vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir ou que vous prenez un contraceptif hormonal, vous devriez parler de certains risques avec votre professionnel de la santé.

- TRILEPTAL peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux comme « la pilule ». Vous devez donc utiliser une autre méthode contraceptive ou ajouter une méthode contraceptive non hormonale à la pilule pendant le traitement par TRILEPTAL. Cette mesure devrait aider à prévenir une grossesse non désirée. Si vous observez des saignements vaginaux irréguliers ou des taches, parlez-en à votre médecin sans attendre. Si vous avez des questions sur le sujet, posez-les à votre professionnel de la santé.
- La prise d'antiépileptiques pendant la grossesse peut présenter un risque pour votre bébé. Vous devez avertir votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous souhaitez le devenir. Il vous parlera des avantages et des risques potentiels, afin de vous aider à décider si vous devez ou non prendre TRILEPTAL.
- L'emploi de TRILEPTAL pendant la grossesse peut avoir des répercussions sur la quantité d'oxcarbazépine présente dans votre sang. Pour s'assurer que TRILEPTAL permet de maîtriser efficacement vos crises d'épilepsie, votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de subir des tests sanguins périodiques tout au long de votre grossesse.
- Les antiépileptiques comme TRILEPTAL peuvent causer une diminution des taux d'acide folique, ce qui peut entraîner des anomalies fœtales. Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de prendre des suppléments d'acide folique avant et pendant votre grossesse.
- L'arrêt brutal du traitement par TRILEPTAL peut aggraver vos crises. **N'arrêtez pas de prendre TRILEPTAL pendant la grossesse sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.**

## Allaitement :

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

**Analyses et surveillance :** Votre professionnel de la santé pourrait vérifier votre état de santé avant et pendant votre traitement par TRILEPTAL. Cette évaluation peut comprendre des analyses de sang afin de vérifier vos caractéristiques génétiques, de mesurer votre taux de sodium dans le sang et vos concentrations d'hormones thyroïdiennes et de surveiller la quantité de médicament dans votre sang.

**Conduite et utilisation de machines :** TRILEPTAL peut causer des étourdissements, de la somnolence, des perturbations visuelles, des troubles de la vue et de l'hyponatrémie (faible taux sanguin de sodium), en particulier au début du traitement. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui requièrent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à TRILEPTAL.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TRILEPTAL :**

- les contraceptifs hormonaux qui contiennent de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel, comme la pilule anticonceptionnelle;
- d'autres antiépileptiques comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'acide valproïque et la lamotrigine;
- les médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes, comme la rifampicine;
- les antagonistes calciques qui abaissent la pression artérielle, comme la féléodipine et le vérapamil;
- les médicaments qui réduisent le taux de sodium dans le sang, comme les diurétiques (médicaments qui aident les reins à éliminer le sel et l'eau en augmentant la production d'urine);
- les médicaments qui peuvent avoir un effet sur votre système immunitaire, comme la cyclosporine;
- l'alcool peut augmenter les effets sédatifs de TRILEPTAL (peut vous faire dormir). Évitez de consommer de l'alcool dans la mesure du possible et demandez conseil à votre professionnel de la santé à ce sujet.

**Comment prendre TRILEPTAL :**

- TRILEPTAL doit être pris deux fois par jour, tous les jours à peu près à la même heure.
- TRILEPTAL peut être pris avec ou sans nourriture.
- N'arrêtez pas de prendre TRILEPTAL sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Pour prévenir une aggravation soudaine de vos crises, vous ne devez jamais cesser brusquement de prendre votre médicament.

**Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera la bonne dose pour vous ou votre enfant en fonction de votre situation particulière. Prenez TRILEPTAL conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé pourrait commencer par une faible dose, puis l'ajuster progressivement selon les besoins. Si vous prenez la suspension orale, consultez le mode d'emploi détaillé ci-dessous.

## Suspension orale TRILEPTAL – mode d’emploi

- Avant de prendre la suspension orale TRILEPTAL, veuillez lire ces directives attentivement, afin de vous assurer que vous comprenez bien comment utiliser le système d’administration du médicament.
- La seringue doseuse servant à prélever, à même le flacon, la quantité requise de médicament est graduée en millilitres (mL). Si votre dose est donnée en milligrammes (mg), communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils.

### À propos du système d’administration du médicament

Le système d’administration est composé de trois éléments :

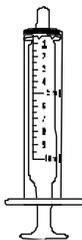
1. Un adaptateur en plastique que vous devez insérer dans le goulot du flacon la première fois que vous ouvrez le flacon. Une fois inséré, l’adaptateur doit toujours demeurer à l’intérieur du flacon.



2. Un flacon contenant 250 mL de médicament, muni d’un bouchon à l’épreuve des enfants. Refermez toujours le flacon après usage.



3. Une seringue doseuse pour administration orale d’une capacité de 10 mL qui s’insère dans l’adaptateur de plastique afin de permettre l’aspiration, à partir du flacon, de la dose prescrite de médicament.

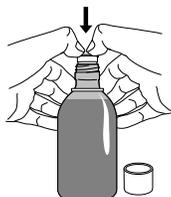


### Préparation du flacon

1. Agitez le flacon de médicament **pendant au moins 10 secondes**.



2. Ouvrez le flacon en poussant le bouchon **fermement** vers le bas et en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (comme il est indiqué sur le dessus du bouchon). **Remarque** : Conservez le bouchon en vue de pouvoir refermer le flacon après chaque utilisation.



3. Placez le flacon sur une surface plane et insérez l'adaptateur dans le goulot aussi profondément que possible, en poussant **fermement**.
4. Replacer le bouchon pour vous assurer que l'adaptateur a été complètement inséré dans le goulot du flacon. **Remarque** : Il se peut que vous ne puissiez pas insérer l'adaptateur jusqu'au bout; il s'insérera à fond lorsque vous revisserez le bouchon.

Le flacon est maintenant prêt à être utilisé avec la seringue. L'adaptateur doit demeurer dans le flacon en tout temps. Pour administrer une dose, veuillez suivre attentivement toutes les directives de la section **Prendre le médicament** ci-dessous.

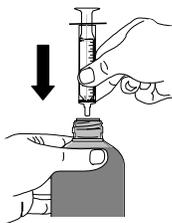
### **Prendre le médicament**

Le médicament peut être avalé directement à partir de la seringue doseuse, ou incorporé à un petit verre d'eau.

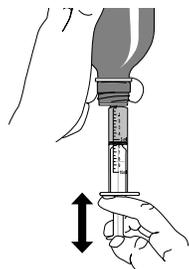
1. Agitez bien le flacon; préparez la dose immédiatement.



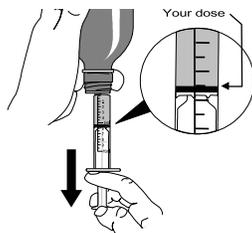
2. Ouvrez le flacon en poussant et en tournant le bouchon. **Remarque** : Refermez toujours le flacon après usage.
3. Assurez-vous que le piston est inséré jusqu'au bout du cylindre de la seringue doseuse.
4. Placez le flacon sur une surface plane et insérez la seringue doseuse dans l'adaptateur de plastique en poussant **fermement**.



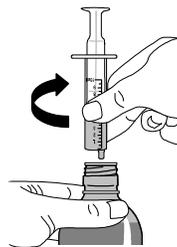
5. En maintenant la seringue en place, tournez doucement le flacon à l'envers.
6. Tirez doucement sur le piston afin de remplir la seringue de médicament. Enfoncez le piston jusqu'au bout pour chasser les grosses bulles d'air pouvant être restées dans la seringue.



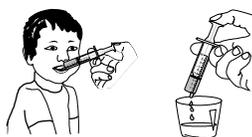
7. Aspirez la dose prescrite en tirant lentement sur le piston. Assurez-vous que la partie supérieure de l'anneau noir soit alignée avec le niveau correspondant à la dose voulue sur le cylindre de la seringue.



8. Remettez doucement le flacon à l'endroit. Retirez la seringue en la dévissant doucement de l'adaptateur. L'adaptateur en plastique devrait demeurer dans le flacon. **Remarque :** Si l'on vous a prescrit une dose supérieure à 10 mL, vous devrez remplir de nouveau la seringue doseuse pour obtenir votre dose complète.



9. La dose de médicament peut être avalée directement de la seringue. Le patient (vous ou votre enfant) doit être en position assise et le piston doit être poussé **lentement** pour permettre au patient de bien avaler la suspension. La dose peut également être incorporée à un petit verre d'eau juste avant l'administration; mélangez bien et buvez la solution au complet, immédiatement.



10. Refermez le flacon après chaque utilisation.

**Entretien :**

- Après chaque utilisation, rincez la seringue à l'eau, secouez-la pour éliminer l'excès d'eau, puis laissez-la sécher.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TRILEPTAL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

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

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRILEPTAL?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRILEPTAL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

- Somnolence
- Instabilité
- Diarrhée
- Vision double
- Troubles de la vue
- Mouvements involontaires des yeux
- Vision trouble
- Démarche anormale (incapacité à marcher normalement)
- Anxiété
- Nervosité
- Sentiment de dépression
- Sautes d'humeur
- Troubles de la mémoire
- Difficultés de concentration
- Apathie (sentiment d'indifférence ou de perte d'intérêt)
- Agitation
- Tremblements
- Troubles de la coordination des muscles
- Acné
- Gain de poids

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Diminution du nombre de globules blancs</b> : infections fréquentes occasionnant de la		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
fièvre, des frissons, des maux de gorge ou des ulcères de la bouche			
<b>RARE</b>			
<b>Idées ou comportement suicidaires</b> : idées, plans et gestes dans le but de se tuer ou de se faire du mal		√	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : enflure des lèvres, des paupières, du visage, de la gorge, ou de la bouche, accompagnée de difficultés à respirer, à parler ou à avaler, baisse de la pression artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée			√
<b>Réactions d'hypersensibilité</b> : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, essoufflement, respiration sifflante, écoulement nasal, fièvre, enflure des ganglions lymphatiques et douleur musculaire et articulaire			√
<b>Réactions cutanées graves (y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose exanthématique aiguë</b>			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>généralisée ou éruption cutanée maculopapulaire) :</b> vésicules sur la peau et/ou les muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou génitales, éruption cutanée, urticaire, dermatite, rougeur, vésicules ou desquamation			
<b>Lupus érythémateux disséminé</b> (maladie auto-immune survenant lorsque le système immunitaire de l'organisme s'attaque à ses propres tissus et organes, y compris les articulations, la peau, les reins, les cellules sanguines, le cœur et les poumons) : fatigue, fièvre, douleurs articulaires, raideur, enflure, éruption cutanée sur le visage couvrant les joues et les ailes du nez ou éruptions cutanées sur une autre partie du corps, lésions cutanées, essoufflement, douleur thoracique, sécheresse oculaire, maux de tête, confusion ou perte de mémoire			√
<b>Diminution du nombre de globules sanguins :</b> fatigue, essoufflement lors de l'exercice, teint pâle, maux de tête, frissons, étourdissements, infections fréquentes occasionnant de la fièvre, maux de gorge, ulcères de la bouche		√	
<b>Thrombocytopénie</b> (faible		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
concentration de plaquettes sanguines) : saignements ou ecchymoses survenant plus facilement et/ou plus longtemps qu'à la normale en cas de blessure, saignements de nez, plaques rougeâtres ou violacées ou taches inexplicables sur la peau, rougeur ou chaleur de la peau, froideur, picotements, engourdissement, teint pâle, douleurs musculaires, spasmes musculaires ou faiblesse			
<b>Hyponatrémie</b> (faible taux sanguin de sodium) : manque d'énergie, confusion, spasmes musculaires, raideur ou manque de coordination musculaire, coma ou aggravation marquée des convulsions		√	
<b>Hépatite</b> (inflammation du foie) : nausées, perte d'appétit, vomissements accompagnés de démangeaisons, douleur dans le haut de l'abdomen (de l'estomac), jaunissement de la peau ou des yeux, fatigue, fièvre, selles de couleur pâle ou difficultés à réfléchir		√	
Symptômes évoquant la grippe accompagnés de troubles du foie		√	
<b>Hypothyroïdie</b> (fonction thyroïdienne diminuée ou faible) : Gain de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
musculaire, sensation de froideur, sécheresse cutanée, constipation, enflure du visage, menstruations plus abondantes qu'à l'habitude ou irrégulières, enflure de la thyroïde			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

- **Comprimés TRILEPTAL** : Conserver entre 15 et 30 °C. N'utilisez pas TRILEPTAL après la date de péremption qui figure sur l'étiquette.
- **Suspension orale TRILEPTAL** : Conserver dans l'emballage d'origine entre 15 et 25 °C. N'utilisez pas TRILEPTAL après la date de péremption qui figure sur la boîte; utilisez-le dans les 7 semaines suivant l'ouverture initiale du flacon.

- N'utilisez pas TRILEPTAL si son emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de TRILEPTAL :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.novartis.ca](http://www.novartis.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 4 juin 2021

TRILEPTAL est une marque déposée.