

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À
L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **TEVA-CARBAMAZEPINE**

(comprimés de carbamazépine)

Comprimés à 200 mg

Norme Teva

Anticonvulsivant
Soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau
Antimaniaque

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Canada
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 25 novembre 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 256532

Date de révision :
Le 26 janvier 2022

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Il n'y avait eu aucune modification importante au moment de l'autorisation.

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » ...	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	7
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières.....	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	19
7.1.3 Enfants	20
7.1.4 Personnes âgées	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	20
8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament.....	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	23
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.3 Interactions médicament-comportement.....	25
9.4 Interactions médicament-médicament	25
9.5 Interactions médicament-aliment.....	29
9.6 Interactions médicament-herbes médicinales	29
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	29
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29

10.1 Mode d'action	29
10.2 Pharmacodynamie.....	29
10.3 Pharmacocinétique.....	29
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
14 ESSAIS CLINIQUES	33
14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	33
14.2 Résultats de l'étude.....	33
15 MICROBIOLOGIE.....	34
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Épilepsie :

Adultes (> 18 ans)

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

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

Névrалgie du trijumeau :

Adultes (> 18 ans)

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

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

Traitement de la manie aiguë et prophylaxie des troubles bipolaires (maniaco-dépressifs) :

Adultes (> 18 ans)

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

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

1.1 Enfants

Épilepsie :

Enfants (> 6 ans) :

TEVA-CARBAMAZEPINE est indiqué comme anticonvulsivant, seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants (*voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Traitement de l'épilepsie, Adultes et enfants de plus de 12 ans](#) et [Enfants de 6 à 12 ans](#)*).

Névralgie du trijumeau :

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-CARBAMAZEPINE chez les enfants et adolescents (< 18 ans) n'ont pas été étudiées. TEVA-CARBAMAZEPINE n'est pas autorisé pour un usage pédiatrique dans la névralgie du trijumeau.

Traitement de la manie aiguë et prophylaxie des troubles bipolaires (maniaco-dépressifs) :

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-CARBAMAZEPINE chez les enfants et adolescents (< 18 ans) n'ont pas été étudiées. TEVA-CARBAMAZEPINE n'est pas autorisé pour un usage pédiatrique dans la manie aiguë et en prophylaxie dans les troubles bipolaires (maniaco-dépressifs).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

En raison des interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique des divers antiépileptiques, la posologie de TEVA-CARBAMAZEPINE doit être établie avec prudence chez les personnes âgées, quelle que soit l'indication pour laquelle cet agent est utilisé (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.1 Considérations posologiques, Personnes âgées](#)*).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CARBAMAZEPINE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients hypersensibles à la carbamazépine ou à tout autre ingrédient des comprimés. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients hypersensibles à la carbamazépine ou aux médicaments de structure apparentée comme les composés tricycliques (p. ex. l'amitriptyline, la trimipramine, l'imipramine ou leurs analogues ou métabolites).
- Patients dont l'anamnèse révèle une maladie hépatique, des antécédents d'aplasie médullaire ou de porphyrie hépatique (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive) ou une maladie du sang grave.
- En association avec ou immédiatement après un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO). *Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*.

- Patients sous itraconazole ou voriconazole. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).
- Patients présentant un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

SYSTÈME SANGUIN : Au cours de l'administration de la carbamazépine, des effets indésirables graves, quoique peu fréquents, ont été signalés (très rares cas d'agranulocytose et d'anémie aplasique ayant entraîné la mort). Des cas de leucopénie, de thrombocytopénie, d'ictère hépatocellulaire ou cholestatique et d'hépatite ont également été signalés. Notons toutefois que, dans la plupart des cas, la leucopénie et la thrombocytopénie étaient passagères et n'étaient pas le signe évocateur d'une anémie aplasique ou d'une agranulocytose. Il est donc important d'employer TEVA-CARBAMAZEPINE avec prudence et d'exercer une surveillance clinique étroite, assortie de fréquents examens de laboratoire, pendant toute la durée du traitement afin de déceler aussitôt que possible tout signe ou symptôme de dyscrasie sanguine. Il faut cesser l'administration de TEVA-CARBAMAZEPINE à la moindre manifestation de dépression médullaire osseuse importante. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Fonction médullaire](#).

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

Les allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 (*Human Leukocyte Antigens*) peuvent être des facteurs de risque de survenue de graves réactions cutanées médicamenteuses. Des études rétrospectives menées à l'échelle génomique chez des populations japonaise et nord-européennes ont montré un lien entre diverses réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption cutanée maculopapuleuse) 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 Lyell 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. Par conséquent, on recommande aux médecins d'envisager le dépistage par génotypage des allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 dans les populations qui présentent une prédisposition génétique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), *Ascendance et allèle du gène HLA-A* et *Ascendance et allèle du gène HLA-B*. Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information, l'emploi de la carbamazépine et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell devra être évité chez les porteurs des allèles HLA-A*3101 ou HLA-B*1502 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), *Ascendance et allèle du gène HLA-A*; *Ascendance et allèle du gène HLA-B ainsi que Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B*).

Traitement recommandé en cas de réactions cutanées : On doit interrompre l'administration de TEVA-CARBAMAZEPINE au moindre signe d'éruption cutanée, sauf si le médicament n'est manifestement pas en cause. En présence de signes ou de symptômes évocateurs du syndrome de Stevens-Johnson ou du syndrome de Lyell, on ne doit pas reprendre l'administration de carbamazépine, mais plutôt envisager un traitement de rechange. Il faut éviter l'emploi d'antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou au syndrome de Lyell chez les patients victimes de réactions cutanées graves pendant le traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE.

CARCINOGENICITÉ : Des études de toxicité à long terme chez les rats ont révélé la possibilité d'effets carcinogènes. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#). Par conséquent, avant de prescrire TEVA-CARBAMAZEPINE à un patient, il faut peser le risque que cela comporte par rapport aux avantages éventuels.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Personnes âgées : En raison des interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique des divers antiépileptiques, la posologie de TEVA-CARBAMAZEPINE doit être établie avec prudence chez les personnes âgées. En général, il faut amorcer le traitement à la plus faible dose recommandée (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)), compte tenu de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que d'affections concomitantes chez ces patients.

Insuffisance rénale ou hépatique : Voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Traitement de l'épilepsie

TEVA-CARBAMAZEPINE peut être administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants. On recommande d'amorcer le traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE à une faible dose quotidienne et de l'augmenter graduellement. Pour arriver à maîtriser

adéquatement les crises, la posologie doit être adaptée selon les besoins de chaque patient. Il peut être utile de mesurer les concentrations plasmatiques, afin d'établir la posologie optimale. Dans le traitement de l'épilepsie, la dose de carbamazépine doit être ajustée de façon à ce que la concentration plasmatique à l'état d'équilibre se maintienne à environ 4 à 10 mcg/mL. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#). Dans la mesure du possible, prendre TEVA-CARBAMAZEPINE avec les repas.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Enfants de 6 à 12 ans

La dose initiale est de 100 mg le premier jour, administrée en 2 à 4 prises. On l'augmente ensuite graduellement de 100 mg par jour jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse possible. En règle générale, la posologie ne doit pas dépasser 1 000 mg par jour. Dès que les crises disparaissent et que l'état se stabilise, on réduit la dose très graduellement jusqu'à l'atteinte de la plus petite dose efficace possible.

Traitement d'association

Si le médicament est ajouté au traitement par un autre anticonvulsivant, il faudra le faire progressivement tout en maintenant l'administration du premier anticonvulsivant ou en réduisant la dose progressivement, à l'exception de la phénytoïne dont la dose pourra, elle, être augmentée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Névralgie du trijumeau

La dose initiale quotidienne doit être faible; on recommande 200 mg par jour en 2 doses de 100 mg. La dose quotidienne totale pourra ensuite être augmentée par paliers de 200 mg par jour jusqu'à ce que la douleur soit soulagée. Il suffit généralement de 200 à 800 mg par jour pour obtenir ce résultat, bien qu'une dose quotidienne pouvant atteindre 1 200 mg soit parfois nécessaire. La dose maximale recommandée est de 1200 mg/jour. Dès qu'un soulagement soutenu de la douleur a été obtenu, on doit essayer de réduire graduellement la dose jusqu'à l'atteinte de la plus petite dose efficace possible. Étant donné que la névralgie du trijumeau se caractérise par des périodes de rémission, on doit tenter de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE à intervalles ne dépassant pas plus de 3 mois, selon l'évolution clinique de chaque patient.

L'emploi prophylactique de TEVA-CARBAMAZEPINE chez les patients atteints de névralgie du trijumeau n'est pas recommandé.

Manie et troubles bipolaires (maniaco-dépressifs)

La posologie initiale quotidienne doit être faible, soit de 200 à 400 mg administrés en plusieurs prises. Dans le traitement de la manie aiguë, on peut toutefois administrer des doses de 400 à 600 mg par jour. Cette dose peut être augmentée graduellement jusqu'à la maîtrise des

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

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose prévue, TEVA-CARBAMAZEPINE doit être administré dès que possible. S'il est presque l'heure de la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante ne doit pas être doublée.

5 SURDOSAGE

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

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

Symptômes du surdosage

Les signes et symptômes du surdosage se manifestent habituellement sur le système nerveux central, l'appareil cardiovasculaire et la fonction respiratoire, ainsi que par les réactions médicamenteuses indésirables mentionnées dans la section sur les effets indésirables ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Un retard d'absorption pourrait donner lieu à une rechute et à une aggravation de la symptomatologie au cours du 2^e ou du 3^e jour suivant le surdosage.

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

Appareil respiratoire : Dépression respiratoire, œdème pulmonaire.

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

Appareil digestif : Nausées, vomissements, évacuation gastrique retardée, motilité intestinale réduite.

Appareil locomoteur : Certains comptes rendus font état de cas de rhabdomyolyse associée la toxicité de la carbamazépine.

Fonction rénale : Rétention urinaire, oligurie ou anurie, rétention de liquide et intoxication hydrique.

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

Traitement du surdosage

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

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

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

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

L'hyponatrémie doit être traitée de manière appropriée, au moyen des soins médicaux habituels.

Traiter le choc (collapsus circulatoire) à l'aide de mesures de soutien, comprenant l'administration de liquides intraveineux, d'oxygène et de corticostéroïdes.

L'hémoperfusion sur charbon activé est une mesure qui a été recommandée.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, prière de communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 200 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone et stéarate de magnésium

Présentation des formes pharmaceutiques

TEVA-CARBAMAZEPINE se présente sous forme de comprimés plats à bords biseautés, de forme ronde et de couleur blanche, portant l'inscription C20 d'un côté et rainuré en quatre de l'autre côté. Flacons de 100 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Pharmacogénomique

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

Ascendance et allèle du gène HLA-A

Variant grandement d'un groupe ethnique à l'autre, la fréquence de l'allèle HLA-A*3101, une variante héréditaire du gène HLA-A, est d'environ 2 % à 5 % dans les populations européennes, et d'environ 10 % dans la population japonaise. Dans la majorité des populations d'Australie, d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Nord, la fréquence de cet allèle est estimée à moins de 5 %, mais il existe cependant quelques exceptions chez lesquelles on observe une prévalence de 5 % à 12 %. Une prévalence 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), tandis qu'une prévalence de 10 % à 15 % a été observée dans d'autres groupes ethniques autochtones de ces mêmes régions.

On recommande de rechercher la présence de l'allèle HLA-A*3101 chez les patients qui descendent de populations présentant une prédisposition génétique (p. ex. patients issus des populations suivantes : japonaises ou blanches, autochtones des Amériques, hispaniques, personnes du sud de l'Inde et personnes d'ascendance arabe), avant d'amorcer un traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B](#)). À moins que les bienfaits éventuels ne l'emportent nettement sur les risques, l'emploi de TEVA-CARBAMAZEPINE doit être évité chez les porteurs de l'allèle HLA-A*3101. Le dépistage n'est généralement par recommandé chez les patients qui sont déjà sous carbamazépine, car le risque de survenue du syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, de pustulose exanthématique aiguë généralisée, de syndrome DRESS ou d'éruption maculopapuleuse est principalement confiné aux premiers mois de traitement, sans égard à l'état de porteur ou non de l'allèle HLA-A*3101. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B](#).

Ascendance et allèle du gène HLA-B

Des études ayant réuni de faibles échantillons de patients d'origine chinoise (ethnie Han) et thaïlandaise ayant été traités par la carbamazépine ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou du syndrome de Lyell 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 du syndrome de Lyell lié à la carbamazépine chez les patients d'ascendance asiatique. Les médecins devraient par conséquent envisager le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B*1502 chez ces patients. Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information, l'emploi de TEVA-CARBAMAZEPINE et d'antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou au syndrome de Lyell est à éviter chez les porteurs de l'allèle HLA-B*1502.

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

Le dépistage par génotypage des allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 a d'importantes limites et ne doit jamais se substituer à la surveillance clinique et à une prise en charge adéquate du patient. De nombreux porteurs de l'allèle HLA-A*3101 ne souffriront pas de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell ou du syndrome DRESS, de pustulose exanthématique aiguë généralisée ni d'éruption maculopapuleuse s'ils reçoivent de la carbamazépine. En revanche, ces réactions indésirables graves peuvent quand même survenir chez des patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-A*3101, quel que soit le groupe ethnique auquel ils appartiennent. De même, nombreux sont les asiatiques porteurs de l'allèle HLA-B*1502 qui seront épargnés par le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse lors d'un traitement par la carbamazépine, alors que des patients d'autres origines ethniques non porteurs de l'allèle ne le seront pas. Cette dernière éventualité est toutefois plus rare. Aucune étude n'a été menée sur le rôle d'autres facteurs tels la dose d'antiépileptiques, l'observance thérapeutique, la prise concomitante d'autres médicaments, la présence d'affections concomitantes et le degré de surveillance dermatologique dans l'apparition de ces réactions indésirables cutanées graves et la morbidité connexe.

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

L'identification des 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/Lyell associés à la carbamazépine.

Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une réaction cutanée grave telle que le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell apparaissent, l'administration de TEVA-CARBAMAZEPINE doit être interrompue immédiatement.

Hypersensibilité

L'administration de la carbamazépine peut déclencher des réactions d'hypersensibilité, y compris des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS), c'est-à-dire un syndrome multi-organique d'apparition tardive qui se manifeste par les symptômes suivants, seuls ou en association : fièvre, éruption cutanée, angéite, lymphadénopathie, pseudo-lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie et hépatosplénomégalie, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique et ductopénie (destruction et disparition des canaux biliaires intrahépatiques); ces symptômes peuvent affecter un ou plusieurs organes ou appareils, tels que la peau, le foie, les poumons, les reins, le pancréas,

le myocarde, la moelle osseuse, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques et le côlon. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

L'allèle HLA-A*3101 a été associé des cas de syndrome d'hypersensibilité, y compris d'éruption maculopapuleuse.

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

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

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

Généralités

Une tolérance à l'action de la carbamazépine peut se développer quelques mois après le début du traitement, aussi doit-on s'employer à la dépister. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

TEVA-CARBAMAZEPINE ne doit pas être administré en concomitance avec la delavirdine, en raison du risque de disparition de la réponse virologique et de résistance à cet antirétroviral ou à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse comme telle. Voir aussi [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Effets anticholinergiques

Comme les autres composés tricycliques, la carbamazépine exerce une action anticholinergique modérée, ce qui explique certains de ses effets indésirables. Par conséquent, compte tenu de cette action anticholinergique, on doit prescrire ce médicament avec beaucoup de prudence chez les patients qui présentent une augmentation de la pression intraoculaire ou une rétention urinaire, voire ne pas le prescrire du tout.

Chutes

Le traitement par la carbamazépine a été associé à des effets tels : ataxie, étourdissements, somnolence, hypotension, confusion mentale et sédation (*voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)*). Ces effets peuvent entraîner des chutes et, conséquemment, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients atteints d'une maladie ou d'un trouble, ou soignés par des médicaments qui peuvent exacerber ces effets, une évaluation complète du risque de chute doit être envisagée périodiquement au cours d'un traitement prolongé par TEVA-CARBAMAZEPINE.

Troubles osseux

L'utilisation prolongée d'antiépileptiques, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, la lamotrigine et le valproate de sodium, est associée à un risque de diminution de la densité minérale osseuse pouvant affaiblir les os ou les rendre friables.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Menées chez le rat, des études sur la toxicité à long terme de la carbamazépine indiquent la possibilité d'effets carcinogènes. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#). Par conséquent, avant de prescrire TEVA-CARBAMAZEPINE à quiconque, il faut peser les risques par rapport aux avantages éventuels.

Appareil cardiovasculaire

TEVA-CARBAMAZEPINE doit être employé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne, de cardiopathie organique ou d'insuffisance cardiaque. Étant donné qu'elle possède — effet associé à la suppression de la dépolarisation (phase 4) de la fibre myocardique — un effet dépresseur semblable à celui de la quinidine et du procainamide sur la membrane, la carbamazépine peut supprimer l'automatisme du ventricule. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

En cas d'anomalie présumée du système de conduction, il faut effectuer un ÉCG avant d'administrer TEVA-CARBAMAZEPINE, afin d'exclure les patients atteints de bloc auriculo-ventriculaire.

Conduite automobile et utilisation de machines

L'habileté des patients à réagir peut être amoindrie tant par la maladie (crises épileptiques) comme telle que par les effets indésirables de la carbamazépine (étourdissements, somnolence, ataxie, diplopie, troubles de l'accommodation et vue brouillée). Il faut recommander aux patients de s'abstenir de conduire un véhicule, de faire fonctionner des machines complexes ou d'entreprendre toute autre activité dangereuse jusqu'à ce qu'ils aient acquis suffisamment d'expérience avec la prise de la carbamazépine pour être en mesure de déterminer si elle altère ou non leurs facultés mentales ou motrices.

Système endocrinien et métabolisme

Hyponatrémie

L'hyponatrémie est un phénomène connu chez les patients traités par la carbamazépine. Bien qu'elle survienne chez 10 % à 15 % des patients sous carbamazépine, l'hyponatrémie est rarement symptomatique ou grave au point d'entraîner une rétention liquidienne. Toutefois, chez les patients qui présentent une affection rénale préexistante associée à l'hyponatrémie ou qui reçoivent d'autres médicaments qui réduisent la natrémie (par exemple, des diurétiques ou des agents associés à une sécrétion inappropriée de vasopressine), on mesurera les concentrations sériques de sodium avant le début du traitement par la carbamazépine, puis environ deux semaines plus tard et enfin à intervalles mensuels au cours des trois premiers mois du traitement, ou selon ce que commande l'état du patient. Ces facteurs de risque intéressent tout particulièrement les personnes âgées et les patients dont la fonction rénale est compromise. En cas d'hyponatrémie, la restriction hydrique est une mesure importante, si l'état clinique du patient l'exige.

Hypothyroïdie

La carbamazépine peut, par induction enzymatique, réduire les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes, ce qui exige une augmentation de la posologie de l'hormonothérapie substitutive chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Pour ce faire, on recommande de mesurer

les taux d'hormones thyroïdiennes chez les patients devant recevoir TEVA-CARBAMAZEPINE, en particulier s'il s'agit d'enfants, car une variation non détectée du taux d'hormones thyroïdiennes comporte un risque d'hypothyroïdie et d'effets indésirables à long terme sur la croissance.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Fonction médullaire

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

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

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

Fonction hépatique

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

Fonction rénale

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

Examens ophtalmiques

La carbamazépine a été associée à des altérations pathologiques de l'œil ([voir 8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament, Troubles oculaires](#)). On recommande de faire des examens périodiques du fond de l'œil au moyen d'une lampe à fente et d'une tonométrie.

Concentrations plasmatiques

Bien que la corrélation soit plutôt faible entre la posologie et les concentrations plasmatiques de carbamazépine, et entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique ou la tolérabilité, il peut être utile de surveiller les concentrations plasmatiques dans les situations suivantes : forte augmentation de la fréquence des crises épileptiques/vérification de l'observance du patient; durant la grossesse; chez les enfants et les adolescents; lorsqu'on soupçonne des troubles d'absorption ou une toxicité, surtout lorsque le patient prend plus d'un médicament. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Systeme nerveux

Augmentation de la fréquence des convulsions

L'interruption brusque du traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE peut précipiter des convulsions. Par conséquent, s'il faut mettre fin au traitement, l'administration de la carbamazépine doit être interrompue graduellement, sur une période de six mois. Chez les épileptiques, on recommande d'effectuer la substitution du nouvel antiépileptique à la faveur d'un médicament approprié. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

TEVA-CARBAMAZEPINE doit être administré avec prudence chez les patients qui ont des crises mixtes, lesquelles comprennent des absences typiques ou atypiques. En effet, TEVA-CARBAMAZEPINE peut exacerber tous ces types de crise.

En pareil cas, il faut interrompre l'administration de TEVA-CARBAMAZEPINE.

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

Plusieurs chercheurs ont signalé une détérioration des anomalies électro-encéphalographiques eu égard aux altérations focales, et une plus grande fréquence d'enregistrements indiquant une activité bêta nulle lors de l'emploi de la carbamazépine en association avec d'autres médicaments. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

Fonctions mentale et psychique

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

Idéation et comportement suicidaires

Idéation et comportement suicidaires ont été signalés dans plusieurs indications chez des patients recevant des antiépileptiques.

Par conséquent, peu importe l'indication pour laquelle le traitement est administré, tous les patients sous antiépileptiques doivent faire l'objet d'une surveillance à la recherche de signes d'idéation ou de comportement suicidaires et, le cas échéant, un traitement approprié doit leur

être administré. Il faut aviser les patients (et leurs aidants) de consulter un médecin advenant l'apparition de signes d'idéation ou de comportement suicidaires.

Selon les résultats d'une méta-analyse de la FDA durant laquelle divers essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo sur l'emploi d'antiépileptiques dans diverses indications ont été examinés, les patients traités par ces agents présentent, pour des raisons inconnues, un risque d'idéation et de comportement suicidaires légèrement plus élevé.

Les essais cliniques contrôlés par placebo sur lesquels a porté la méta-analyse comprenaient 43 892 patients. Environ 75 % d'entre eux ont été traités en raison d'une autre affection que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas non épileptiques, l'agent utilisé (antiépileptique ou placebo) a été administré seul. *A contrario*, chez la majorité des quelque 25 % patients restants, qui eux souffraient d'épilepsie, le médicament (antiépileptique ou placebo) a été administré comme traitement d'appoint à d'autres antiépileptiques (ce qui signifie que dans les deux groupes, les patients recevaient au moins un antiépileptique). Par conséquent, la faible hausse du risque d'idéation et de comportement suicidaires observée lors de la méta-analyse (0,43 % chez les patients sous antiépileptiques p/r à 0,24 % chez les patients sous placebo) provient en grande partie des résultats obtenus chez les patients qui recevaient un seul agent (antiépileptique ou placebo), et en l'occurrence pour une autre affection que l'épilepsie. La méthodologie de cette étude ne permet donc pas d'estimer le risque d'idéation et de comportement suicidaires chez les épileptiques qui prennent des antiépileptiques, d'une part parce que cette population était en minorité, et d'autre part parce que la présence d'un antiépileptique d'appoint dans chaque groupe de traitement constitue un facteur de confusion qui interdit la comparaison avec le médicament à l'étude dans ce groupe.

Risque de suicide chez les patients atteints de trouble bipolaire

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

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

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

Pour diminuer le risque de surdosage, il est recommandé de prescrire la plus petite quantité de comprimés qui permette une prise en charge satisfaisante, et ce, quel que soit le médicament prescrit, y compris TEVA-CARBAMAZEPINE (Voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

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

Femmes aptes à procréer et méthodes contraceptives

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE et au cours des 2 semaines suivant la dernière dose. En raison d'un phénomène d'induction enzymatique, TEVA-CARBAMAZEPINE peut abolir les effets thérapeutiques des contraceptifs oraux renfermant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Par conséquent, on doit recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser une autre méthode de contraception pendant l'emploi de TEVA-CARBAMAZEPINE.

À noter que la carbamazépine peut nuire à la fiabilité des contraceptifs oraux. Voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Association nécessitant une attention particulière.

Appareil cutané

Les réactions cutanées légères, par exemple, des cas isolés d'exanthème maculaire ou maculopapuleux, disparaissent habituellement en l'espace de quelques jours ou de quelques semaines, à mesure que le traitement se poursuit ou à la suite d'une diminution de la dose. Il faut toutefois garder le patient sous surveillance étroite en raison de l'apparition possible, quoique rare, du syndrome de Stevens-Johnson ou du syndrome de Lyell (*voir [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)*).

En plus d'être associé à de graves réactions indésirables cutanées (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité](#)*), l'allèle HLA-A*3101 a été lié à des réactions indésirables cutanées moins graves attribuables à l'emploi de la carbamazépine. En outre, il pourrait permettre de prédire le risque de réactions cutanées telles que le syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants ou des éruptions cutanées bénignes (maculopapuleuses). L'allèle HLA-B*1502, par contre, ne s'est pas révélé être un indicateur du risque de survenue de ces réactions cutanées (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pharmacogénomique – Ascendance et allèle du gène HLA-A](#)*).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Grossesse

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

Chez les femmes aptes à procréer, il faut autant que possible prescrire TEVA-CARBAMAZEPINE en monothérapie, puisque l'incidence d'anomalies congénitales chez les enfants des mères qui ont pris plus d'un antiépileptique est plus élevée que chez celles ayant pris un seul antiépileptique. Le risque de malformations causées par l'exposition à la carbamazépine en association avec d'autres médicaments varie en fonction des médicaments utilisés en concomitance et peut être plus élevé si l'association médicamenteuse comprend du valproate.

Si une patiente prenant TEVA-CARBAMAZEPINE devient enceinte ou si un traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE doit être amorcé au cours d'une grossesse, il faut peser les avantages éventuels du traitement par rapport aux risques que cela présente, plus particulièrement durant les trois premiers mois de la grossesse. Le traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE ne devrait pas être interrompu ou suspendu chez les patientes qui ont des crises majeures, en raison des risques que présente l'état de mal épileptique accompagné d'hypoxie pour la mère et le fœtus. L'administration d'un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompue durant la grossesse, car l'aggravation de la maladie est nuisible tant pour la mère que pour l'enfant.

Comme tous les principaux antiépileptiques, la carbamazépine, a-t-on signalé, pourrait augmenter le risque de malformations congénitales. Des troubles du développement et diverses malformations, comme le spina bifida et d'autres anomalies congénitales — telles que des malformations cranio-faciales et cardiovasculaires, l'hypospadias et d'autres anomalies touchant divers systèmes de l'organisme — ont été signalés en association avec la carbamazépine.

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

Surveillance et prévention

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

Chez le nouveau-né

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

Des cas d'hépatite cholestatique ont été signalés chez des nouveau-nés ayant été exposés *in utero* à la carbamazépine. Il faut donc surveiller de près les signes d'effets indésirables hépatobiliaires chez les nourrissons nés de mères ayant été traitées par TEVA-CARBAMAZEPINE durant la grossesse. Quelques cas de convulsions et de dépression respiratoire néonataux ont été associés à l'emploi de la carbamazépine en concomitance avec d'autres anticonvulsivants chez la mère. De même, quelques cas de vomissements, de diarrhée ou de diminution de l'alimentation chez le nouveau-né ont également été associés à l'emploi de la carbamazépine chez la mère. Ces réactions peuvent être le reflet d'un syndrome de sevrage néonatal.

7.1.2 Femmes qui allaitent

La carbamazépine passe dans le lait maternel dans une proportion de 25 % à 60 % de la concentration plasmatique. Il n'existe pas de données sur l'effet à long terme de l'allaitement mais on a fait état de cas d'hépatite cholestatique chez des nouveau-nés ayant été exposés à la carbamazépine pendant l'allaitement. Il faut donc peser les avantages de l'allaitement au sein par rapport aux risques pour le nourrisson et, compte de l'importance du médicament pour la mère, décider s'il vaut mieux interrompre l'allaitement que l'emploi de TEVA-CARBAMAZEPINE ou

vice versa. Il est donc important d'observer attentivement les signes de manifestations indésirables telles que somnolence, réactions allergiques cutanées et troubles hépatobiliaires chez tout nourrisson qui reçoit le sein d'une mère sous TEVA-CARBAMAZEPINE.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TEVA-CARBAMAZEPINE n'ont pas été étudiées chez des patients pédiatriques souffrant de névralgie du trijumeau, de manie aiguë ou en prophylaxie dans les troubles bipolaires (maniaco-dépressifs). TEVA-CARBAMAZEPINE n'est pas autorisé pour un usage pédiatrique dans la névralgie du trijumeau, la manie aiguë et en prophylaxie dans les troubles bipolaires (maniaco-dépressifs).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables le plus souvent signalés à la suite de l'administration de la carbamazépine ont été des troubles du SNC (par exemple, somnolence, céphalées, manque d'équilibre en position debout, diplopie, étourdissements); des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements) et des réactions allergiques cutanées. Ces manifestations n'apparaissent habituellement qu'en début de traitement, lorsque la dose initiale est trop élevée ou chez des patients âgés. Ces effets indésirables ont rarement commandé l'arrêt du traitement par la carbamazépine, et ils peuvent être réduits au minimum en instaurant le traitement à une dose initiale faible.

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

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

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique

Très fréquents — leucopénie.

Fréquents — éosinophilie, thrombocytopénie.

Rares — leucocytose, lymphadénopathie.

Très rares — agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, érythroblastopénie chronique acquise, anémie, anémie macrocytaire, anémie mégaloblastique, réticulocytose, purpura thrombocytopénique et anémie hémolytique. Quelques cas de décès ont été signalés.

Troubles hépatobiliaires

Rares — hépatite de type cholestatique, parenchymateuse (hépatocellulaire) ou mixte, ductopénie, ictère.

Très rares — insuffisance hépatique, hépatopathie granulomateuse.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents — éruptions érythémateuses, urticaire pouvant être grave, dermatite et éruptions allergiques.

Peu fréquents — dermatite exfoliative.

Rares — lupus érythémateux aigu disséminé, prurit.

Très rares — syndrome de Stevens-Johnson (réaction considérée comme étant rare dans certains pays d'Asie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), réactions de photosensibilité, érythème polymorphe, érythème noueux, troubles pigmentaires, purpura, acné, diaphorèse, alopecie, névrodermite et hirsutisme.

Troubles du système nerveux

Très fréquents — ataxie, étourdissements, somnolence.

Frequents — augmentation des crises motrices (voir [1 INDICATIONS](#)), diplopie, céphalées.

Peu fréquents — mouvements involontaires anormaux (par exemple, tremblements, astérisis, dystonie, tics), nystagmus.

Rares — dyskinésie, parésie, troubles des mouvements de l'œil, troubles de l'élocution (par exemple, dysarthrie ou langue pâteuse), choréoathétose, neuropathie périphérique, paresthésie, faiblessemusculaire.

Très rares — syndrome malin des neuroleptiques, méningite aseptique avec myoclonie et éosinophilie périphérique, dysgueusie.

Troubles cardiaques

Rares — troubles de la conduction (y compris un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré).

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

Troubles vasculaires

Rares — hypertension ou hypotension.

Très rares — collapsus circulatoire, thromboembolie (p. ex. embolie pulmonaire), thrombophlébite.

Troubles psychiatriques

Rares — hallucinations (visuelles ou auditives), dépression, loquacité, agitation, anorexie, nervosité, état de confusion.

Très rares — activation d'une psychose. De très rares cas de tentative de suicide et de suicide ont été signalés. Cependant, aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Troubles rénaux et urinaires

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

Appareil reproducteur

Très rares — dysfonctionnement sexuel/dysfonction érectile, anomalie de la spermatogenèse (avec diminution du nombre de spermatozoïdes et/ou de leur motilité)

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents — nausées, vomissements.

Fréquents — sécheresse de la bouche et de la gorge.

Peu fréquents — diarrhée, constipation.

Rares — douleur abdominale.

Très rares — pancréatite, glossite, stomatite.

Troubles oculaires

Fréquents — troubles de l'accommodation (p. ex. vue brouillée).

Très rares — opacité cristallinienne, conjonctivite, changements rétinien.

Troubles auriculaires et labyrinthiques

Très rares — troubles de l'ouïe (p. ex. tintement d'oreilles, hyperacousie, hypoacousie), modification de la perception des tonalités.

Troubles endocriniens

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

Très rares — galactorrhée, gynécomastie.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Rares — carence en folates, diminution de l'appétit.

Très rares — porphyrie aiguë (porphyrie aiguë intermittente et porphyrie variegata), porphyrie non aiguë (porphyrie cutanée tardive).

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Très rares — troubles du métabolisme osseux (diminution du calcium plasmatique et du taux sanguin de 25-hydroxycholecalciférol) menant à l'ostéomalacie ou à l'ostéoporose, arthralgie, myalgie, spasmes musculaires.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Très rares — hypersensibilité pulmonaire caractérisée par de la fièvre, une dyspnée, une pneumopathie ou une pneumonie.

Troubles du système immunitaire

Rares — syndrome DRESS, c'est-à-dire hypersensibilité multi-organique retardée accompagnée de fièvre, éruptions cutanées, vasculite, lymphadénopathie, pseudolymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépatosplénomégalie, anomalies dans les tests de la fonction hépatique

et ductopénie (destruction et disparition des canaux biliaires intrahépatiques), se présentant en associations diverses. D'autres organes peuvent aussi être touchés (poumons, reins, pancréas, myocarde, côlon).

Très rares — réaction anaphylactique, œdème angioneurotique, hypogammaglobulinémie.

Troubles généraux et problèmes au point d'administration

Très fréquents — fatigue.

Examens

Très fréquents : élévation de la gamma-glutamyltransférase (imputable à l'induction enzymatique) habituellement non cliniquement significative.

Fréquents : hausse de la phosphatase alcaline sérique.

Peu fréquents : hausse des transaminases.

Très rares : augmentation de la pression intraoculaire, hypercholestérolémie, hausse du cholestérol-HDL, hausse des triglycérides. Anomalies des épreuves de la fonction thyroïdienne : diminution de la L-thyroxine, (thyroxine libre, thyroxine, tri-iodothyronine) et hausse de la thyrostimuline sanguine, augmentation de prolactinémie (habituellement sans manifestations cliniques).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les données cliniques sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants proviennent de l'expérience acquise après la commercialisation de la carbamazépine et sont tirés de déclarations spontanées et de cas rapportés dans la documentation médicale. Étant donné cependant qu'ils ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en évaluer la fréquence avec fiabilité, aussi a-t-on qualifié cette dernière d'inconnue. Les effets indésirables ci-après sont classés selon les termes du MedDRA par appareil, système ou organe et sont présentés en ordre décroissant de gravité dans chacune de ces catégories.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : insuffisance médullaire.

Troubles gastro-intestinaux : colite.

Troubles du système immunitaire : réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS).

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

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : chute (associée aux effets du traitement par la carbamazépine tels que l'ataxie, les étourdissements, la somnolence, l'hypotension, la confusion mentale et la sédation). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités, Chutes.

Examens : diminution de la densité osseuse.

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

TEVA-CARBAMAZEPINE est contre-indiqué :

- En association avec, ou immédiatement après, un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO). Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- En association avec l'itraconazole et le voriconazole. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Inhibition enzymatique

L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 peut accroître les concentrations plasmatiques de carbamazépine et entraîner des effets indésirables.

Chez l'homme, l'époxyde-hydrolase microsomale a été identifiée comme étant l'enzyme responsable de la fonction 10,11-époxyde du métabolite de la carbamazépine, menant à la formation du 10-11-transdiol. Il s'ensuit donc que l'administration conjointe d'inhibiteurs de l'époxyde-hydrolase microsomale humaine risque d'augmenter les concentrations plasmatiques de ce dernier. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), [Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et/ou de la carbamazépine-10, 11-époxyde](#), et [9.5 Interactions médicament-aliment](#).

Induction enzymatique

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut accélérer le métabolisme de la carbamazépine, ce qui risque d'abaisser les concentrations sériques de carbamazépine et l'effet thérapeutique. Réciproquement, l'interruption du traitement par un inducteur du CYP3A4 peut ralentir le métabolisme de la carbamazépine et faire augmenter les concentrations plasmatiques

de carbamazépine. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament. Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de la carbamazépine.](#)

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

9.3 Interactions médicament-comportement

À l'instar d'autres médicaments psycho-actifs, la carbamazépine peut réduire la tolérance à l'alcool; il est donc recommandé de s'abstenir de prendre de l'alcool durant le traitement. On recommande aussi la prudence chez les patients qui présentent une dépendance à l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets de la carbamazépine sur les concentrations plasmatiques d'agents administrés en concomitance

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

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

Antibiotiques : doxycycline, rifabutine.

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

Antidépresseurs : bupropion, citalopram, miansérine, néfazodone, sertraline, trazodone, antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine).

Antiémétiques : aprépitant.

Antiépileptiques : oxcarbazépine, clobazam, clonazépam, éthosuximide, primidone, acide valproïque, felbamate, lamotrigine, eslicarbazépine, zonisamide, tiagabine, topiramate. On a signalé que les concentrations plasmatiques de phénytoïne étaient augmentées ou réduites par la carbamazépine. On a également montré que la phénytoïne réduit les concentrations de carbamazépine. Afin d'éviter une intoxication par la phénytoïne et des concentrations sous-thérapeutiques de carbamazépine, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques des deux agents durant l'adaptation posologique et d'ajuster la posologie en conséquence. On a signalé une augmentation des taux plasmatiques de méphénytoïne dans de rares cas.

Antifongiques : caspofongine, itraconazole, voriconazole. TEVA-CARBAMAZEPINE ne doit pas être utilisé en association avec le voriconazole ou l'itraconazole. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Anthelminthiques : praziquantel, albendazole.

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

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

Antiviraux : inhibiteurs de la protéase employés dans le traitement du VIH (p. ex. indinavir, ritonavir, saquinavir), delavirdine (médicament antirétroviral).

Anxiolytiques : alprazolam, midazolam.

Bronchodilatateurs ou médicaments antiasthmatiques : théophylline.

Contraceptifs : contraceptifs hormonaux.

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

Corticostéroïdes : corticostéroïdes (p. ex. prednisolone, dexaméthasone).

Médicament contre la dysfonction érectile : tadalafil.

Immunosuppresseurs : cyclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agents thyroïdiens : lévothyroxine.

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

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine ou du carbamazépine-10, 11-époxyde

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

Analgésiques, médicaments anti-inflammatoires : dextropropoxyphène, ibuprofène.

Androgènes : danazol.

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

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

Antiépileptiques : stiripentol, vigabatrine.

Antifongiques : dérivés azolés (itraconazole, kétoconazole, fluconazole, voriconazole). TEVA-CARBAMAZEPINE ne doit pas être utilisé en association avec le voriconazole ou l'itraconazole. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Antihistaminiques : terféndine, loratadine.

Antipsychotiques : loxapine, olanzapine, quétiapine.

Antituberculeux : isoniazide.

Antiviraux : inhibiteurs de la protéase employés dans le traitement du VIH (p. ex. ritonavir).

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : acétazolamide.

Médicaments cardiovasculaires : vérapamil, diltiazem.

Médicaments gastro-intestinaux : cimétidine, oméprazole.

Relaxants musculaires : oxybutynine, dantrolène.

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticlopidine.

Autres interactions : nicotinamide, niacinamide.

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

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de la carbamazépine

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

Antiépileptiques : felbamate (peut entraîner une diminution des concentrations sériques de carbamazépine conjointement avec une augmentation des taux de carbamazépine-époxyde, ainsi qu'une diminution des concentrations sériques de felbamate), methsuximide, oxcarbazépine, phénobarbital, phensuximide, phénytoïne (afin d'éviter une intoxication par la phénytoïne et des concentrations sous-thérapeutiques de carbamazépine, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques des deux agents durant l'adaptation posologique [voir également **Effets de la carbamazépine sur les concentrations plasmatiques d'agents administrés en**

concomitance) et fosphénytoïne, primidone, progabide et vraisemblablement clonazépam, acide valproïque ou valpromide.

Antinéoplasiques : cisplatine ou doxorubicine.

Antituberculeux : rifampicine.

Bronchodilatateurs ou médicaments antiasthmatiques : théophylline, aminophylline.

Médicaments dermatologiques : isotrétinoïne.

Associations nécessitant une attention particulière

On a signalé que l'administration concomitante de carbamazépine et de lévétiracétam accentue la toxicité induite par la carbamazépine (p. ex. nystagmus, nausées et vomissements).

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

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

À l'instar des autres anticonvulsivants, TEVA-CARBAMAZEPINE peut rendre les contraceptifs hormonaux moins fiables; des saignements intermittents peuvent survenir. Il faut donc avertir les patientes d'utiliser des méthodes de contraception non hormonales lorsqu'elles prennent TEVA-CARBAMAZEPINE. En raison du phénomène d'induction enzymatique, TEVA-CARBAMAZEPINE peut entraver l'effet thérapeutique des médicaments contenant des œstrogènes ou des progestatifs (p. ex. provoquer l'échec de la contraception).

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

La carbamazépine peut s'opposer aux effets des relaxants musculaires non dépolarisants (p. ex. pancuronium); il peut s'avérer nécessaire d'augmenter leur dose et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite vu que le blocage neuromusculaire peut prendre fin plus rapidement que prévu.

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

L'utilisation de TEVA-CARBAMAZEPINE en association avec des inhibiteurs de la MAO (IMAO) est contre-indiquée. Avant d'administrer TEVA-CARBAMAZEPINE, il faut avoir mis fin à l'administration des IMAO depuis au moins deux semaines, voire plus, si l'état clinique du patient le permet. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

Médicaments pouvant faire chuter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine : produits phytothérapeutiques contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Perturbation des épreuves sérologiques

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

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Inconnu au moment de l'autorisation.

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption de la carbamazépine chez l'humain est relativement lente. Après l'administration orale d'une dose unique de comprimés de carbamazépine, les concentrations plasmatiques maximales de carbamazépine inchangée sont atteintes en 4 à 24 heures.

La prise d'aliments n'exerce pas une influence significative sur le taux d'absorption de la carbamazépine et la quantité absorbée.

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

Distribution

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

Métabolisme

La carbamazépine est catabolisée en carbamazépine-10,11-époxyde, principal métabolite pharmacologiquement actif, lequel est métabolisé à son tour en carbamazépine-10,11-transdiol principalement. Une petite fraction du carbamazépine-10,11-époxyde est convertie en 9-hydroxyméthyl-10-carbamoyl-acridan. Les autres produits de biotransformation comprennent divers composés monohydroxylés, ainsi que le *N*-glucuronide de la carbamazépine, produit par l'UGT2B7.

Après l'administration d'une dose orale unique, la demi-vie d'élimination plasmatique de la carbamazépine inchangée est d'environ 36 heures en moyenne. L'administration de doses répétées entraîne une auto-induction des enzymes hépatiques, c'est pourquoi dans ces circonstances, la demi-vie d'élimination n'est que de 16 à 24 heures. Chez les patients traités en concomitance par d'autres antiépileptiques qui induisent les enzymes, on a observé des demi-vies moyennes de 9 à 10 heures. Après l'administration orale de doses uniques de l'époxyde comme tel, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du carbamazépine-10,11-époxyde est d'environ 6 heures.

Élimination

Seulement de 2 % à 3 % de la dose, qu'elle soit administrée en une seule ou en plusieurs prises, est excrétée telle quelle dans l'urine. Après avoir été d'abord métabolisée en carbamazépine-10,11-époxyde, la carbamazépine est éliminée à hauteur d'environ 30 % par les reins, principalement sous forme de carbamazépine-10,11-transdiol.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées :** En raison des interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique des divers antiépileptiques, la posologie de TEVA-CARBAMAZEPINE doit être établie avec prudence chez les personnes âgées.
- **Enfants :** Une étude portant sur 39 enfants (âgés de 3 à 10 ans) et 79 adultes (âgés de 15 à 65 ans) a révélé que l'élimination de la carbamazépine pourrait être légèrement plus élevée chez les enfants, ce qui laisserait entendre que ceux-ci pourraient nécessiter des doses de carbamazépine plus élevées (en mg/kg) que les adultes.

-
- **Insuffisance hépatique** : Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave.
 - **Insuffisance rénale** : Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Garder TEVA-CARBAMAZEPINE hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

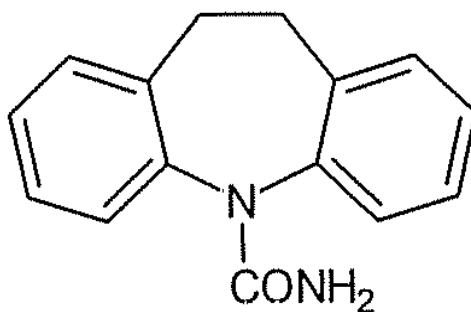
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Carbamazépine

Dénomination systématique : 5*H*-dibenzo(b,f)azépine-5 carboxamide

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₅H₁₂N₂O

Masse moléculaire : 236,27 g/mol

Description : La carbamazépine est une poudre cristalline blanche à blanc jaunâtre presque inodore, insipide ou légèrement amère. Son point de fusion est de 189 à 193 °C.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther; soluble dans 1:10 d'alcool et dans 1:10 de chloroforme; soluble dans l'acétone.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données cliniques sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Les données qui appuient l'efficacité de la carbamazépine en tant qu'anticonvulsivant sont fondées sur des études contrôlées par un médicament actif auxquelles ont pris part des patients présentant les types de crises épileptiques suivants :

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

14.2 Résultats de l'étude

La carbamazépine soulage ou atténue la douleur associée à la névralgie du trijumeau, souvent en l'espace de 24 à 48 heures.

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

Une tolérance à l'action de la carbamazépine peut se développer quelques mois après le début du traitement, aussi doit-on s'employer à la dépister.

14.3 Études de biodisponibilité comparative .

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de carbamazépine à 200 mg — TEVA-CARBAMAZEPINE (Teva Canada Limitée, Canada) et TEGRETOL® (Novartis Pharma Canada Inc., Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux traitements, deux périodes et deux séquences, menée à l'insu chez 16 volontaires de sexe masculin non-fumeurs ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de 2 x 200 mg.

Carbamazépine (2 × 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé *	Produit de référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg•h/mL)	234,51 236,75 (33,49)	224,67 228,58 (41,64)	104,38	98,31-110,83

ASC _{0-inf} (mcg•h/mL)	288,21 292,73 ± 53,24	272,82 278,87 ± 59,49	105,64	98,98-112,75
C _{max} (mcg/mL)	4,47 4,51 (0,61)	4,30 4,44 (1,06)	103,87	92,66-116,43
t _{max} [§] (h)	7,00 (3,18)	9,88 (7,16)		
t _{1/2} ^ψ (h)	39,87 (8,03)	38,34 (9,10)		

* TEVA-CARBAMAZEPINE en comprimés de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Tegretol® (carbamazépine) en comprimés de 200 mg (Novartis Pharmaceutical Canada Inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

ψ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie détaillée

Des doses de 100 mg/kg de carbamazépine administrées aux souris par voie orale ont protégé tous ces animaux contre les convulsions à la suite d'électrochocs (50 mA pendant 0,2 seconde) pour des périodes allant jusqu'à 5 heures. Chez les rats, des doses orales de 50 mg/kg ont augmenté le seuil épiléptogène de 88 %, et, à la dose de 100 mg/kg, la carbamazépine a augmenté le seuil épiléptogène d'environ 130 %. Par ailleurs, l'administration de carbamazépine à des souris stimulées à la picrotoxine a produit des effets très minimes et n'a pas empêché les convulsions provoquées par le pentylène tétrazol.

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

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

Chez les animaux de laboratoire, la carbamazépine atténue certains réflexes de douleur transmis par les nerfs crâniens, comme les réflexes linguo-mandibulaire et infra-orbitaire. La carbamazépine n'exerce pas d'effet analgésique général et elle est sans effet sur les douleurs cutanées non spécifiques, sauf à des doses très élevées. Chez les humains, l'effet de la carbamazépine sur la douleur glosso-pharyngienne ou sur celle du trijumeau est probablement

attribuable, en grande partie, au blocage des synapses bulbaires et thalamiques et des synapses supérieures.

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

Toxicologie

Toxicité aiguë

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

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

Toxicité subaiguë et chronique

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

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

La carbamazépine administrée à des rats Sprague-Dawley pendant 2 ans dans leur alimentation à des doses de 25, 75 et 250 mg/kg/jour a donné lieu à une augmentation, proportionnelle à la dose, de la fréquence des tumeurs hépatocellulaires chez les femelles et des adénomes cellulaires interstitiels bénins dans les testicules des mâles. La carbamazépine doit donc être considérée comme carcinogène chez les rats Sprague-Dawley. La carbamazépine n'a pas présenté d'effets génotoxiques dans divers tests de mutagénicité bactérienne et mammifère. En ce qui a trait au pouvoir carcinogène, les observations faites chez le rat sont considérées comme non pertinentes à l'égard de l'utilisation de la carbamazépine chez l'être humain.

Dans une étude de quatre semaines, l'administration orale de 100 mg/kg/jour de carbamazépine à des rats a révélé une atrophie testiculaire et une déficience de la spermatogenèse; ces effets n'ont toutefois pas été observés chez les animaux qui recevaient 200, 500 et 1 000 mg/kg/jour. Dans

une étude de 24 semaines chez le rat, on a constaté une atrophie testiculaire chez 3 animaux sur 10 recevant 50 mg/kg/jour et chez un animal sur 10 recevant 100 mg/kg/jour. Par contre, aucune lésion testiculaire n'a été observée à la dose de 200 mg/kg/jour. Dans une étude d'un an, une inhibition de la spermatogenèse et une atrophie testiculaire ont été notées chez 6 des 19 rats mâles survivants du groupe recevant 400 mg/kg/jour.

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

Effets toxiques sur la reproduction

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

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

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

Études de bioéquivalence

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de carbamazépine à 200 mg — TEVA-CARBAMAZEPINE (Teva Canada Limitée, Canada) et TEGRETOL® (Novartis Pharma Canada Inc., Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux traitements, deux périodes et deux séquences, menée à l'insu chez 16 volontaires de sexe masculin non-fumeurs ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de 2×200 mg.

Carbamazépine (2×200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (µg/mL)	234,51 236,75 (33,49)	224,67 228,58 (41,64)	104,38	98,31-110,83
ASC _{0-∞} (µg•h/mL)	288,21 292,73 ± 53,24	272,82 278,87 ± 59,49	105,64	98,98-112,75
C _{max} (µg/mL)	4,47 4,51 (0,61)	4,30 4,44 (1,06)	103,87	92,66-116,43
t _{max} § (h)	7,00 (3,18)	9,88 (7,16)		
t _{1/2} ψ (h)	39,87 (8,03)	38,34 (9,10)		

* Comprimés TEVA-CARBAMAZEPINE à 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Tegretol® (carbamazépine) à 200 mg (Novartis Pharma Canada, Inc.) achetés au Canada

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

ψ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

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

^{Pr}TEVA-CARBAMAZEPINE Carbamazépine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TEVA-CARBAMAZEPINE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Consultez votre professionnel de la santé pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement que vous suivez, et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements sur **TEVA-CARBAMAZEPINE**

Mises en garde et précautions importantes

- **Sang** : Des effets secondaires graves touchant le nombre de cellules sanguines ont été signalés chez des patients prenant TEVA-CARBAMAZEPINE. Ces effets secondaires sont très rares, mais ont été mortels. D'autres effets secondaires pourraient survenir chez les patients prenant TEVA-CARBAMAZEPINE, notamment : diminution du nombre de globules blancs, dépression de la moelle osseuse et problèmes de foie, y compris une insuffisance hépatique. Pendant votre traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE, votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines et de fréquents examens pour surveiller l'apparition de signes de ces effets secondaires graves. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :
 - signes d'infections (fièvre, mal de gorge, éruption cutanée, ulcères dans la bouche, enflure des ganglions lymphatiques)
 - signes de problèmes de foie (jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit)
 - faiblesse, fatigue
 - tendance aux ecchymoses, saignements de nez, des gencives ou de la bouche, minuscules taches rouges sur la peau
 - essoufflement
 - pâleur de la peau, des lèvres et du lit des ongles
- **Peau** : Des réactions graves et parfois mortelles connues sous les noms d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalées chez des patients prenant TEVA-CARBAMAZEPINE. D'autres réactions cutanées graves ont aussi été signalées, telles que le syndrome DRESS (éruption médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux), la pustulose exanthématique aiguë généralisée et des éruptions maculopapuleuses. Bien que très rares, les formes graves du syndrome DRESS et de la pustulose exanthématique aiguë généralisée peuvent également entraîner la mort. Dans certains cas, ces réactions cutanées sont attribuables à des facteurs génétiques. Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de subir une analyse sanguine pour établir si vous êtes à

risque avant que vous commenciez à prendre TEVA-CARBAMAZEPINE. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- une éruption cutanée ou toute autre réaction cutanée grave, telle que rougeur de la peau, formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou autour de la bouche, et desquamation (peau qui pèle) accompagnée de fièvre;
 - une enflure des ganglions lymphatiques;
 - des douleurs articulaires;
 - un grossissement du foie et/ou de la rate s'accompagnant de symptômes tels qu'une sensation d'avoir la grippe et un jaunissement de la peau ou des yeux;
 - des problèmes aux poumons, aux reins, au pancréas, au cœur, à la moelle osseuse, au thymus ou au côlon s'accompagnant de symptômes tels que : essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort dans la poitrine, soif et émissions moins fréquentes d'urine.
- **Cancer** : Des études de toxicité à long terme menées chez le rat ont révélé que la carbamazépine pourrait être associée à un risque de cancer. Par conséquent, avant de prendre TEVA-CARBAMAZEPINE, discutez avec votre professionnel de la santé des bienfaits et des risques possibles du traitement.

Pourquoi utilise-t-on TEVA-CARBAMAZEPINE?

TEVA-CARBAMAZEPINE est utilisé chez les adultes pour traiter les maladies suivantes :

- **Épilepsie** : TEVA-CARBAMAZEPINE peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments anticonvulsivants pour réduire le nombre de vos crises épileptiques.
- **Névralgie du trijumeau** : TEVA-CARBAMAZEPINE soulage la douleur provoquée par la névralgie du trijumeau. TEVA-CARBAMAZEPINE ne doit pas être utilisé pour soulager les douleurs légères au visage ni les maux de tête.
- **Manie et troubles bipolaires** : TEVA-CARBAMAZEPINE peut être utilisé seul ou avec du lithium pour la manie aiguë ou le trouble bipolaire. TEVA-CARBAMAZEPINE peut être utilisé chez les patients qui ne répondent pas aux autres médicaments antimaniaques ou qui sont incapables de les prendre.

Comment TEVA-CARBAMAZEPINE agit-il?

TEVA-CARBAMAZEPINE est un agent appartenant à la famille des anticonvulsivants, un type de médicament utilisé pour traiter l'épilepsie. TEVA-CARBAMAZEPINE s'emploie également pour le traitement de la manie et des douleurs causées par la névralgie du trijumeau.

Quels sont les ingrédients de TEVA-CARBAMAZEPINE?

Ingrédient médicamenteux : carbamazépine

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone et stéarate de magnésium.

TEVA-CARBAMAZEPINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés doses à 200 mg.

N'utilisez pas TEVA-CARBAMAZEPINE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la carbamazépine, aux médicaments tricycliques (tels que l'amitriptyline, la trimipramine et l'imipramine) ou à tout autre ingrédient contenu dans TEVA-CARBAMAZEPINE (voir « Ingrédients non médicinaux »);
- vous souffrez d'une maladie cardiaque grave (bloc cardiaque);
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous avez des antécédents de dépression de la moelle osseuse;
- vous avez eu une maladie sanguine grave dans le passé;
- vous souffrez d'un trouble de la synthèse des porphyrines, des pigments importants pour la fonction hépatique et la formation du sang (ce trouble porte aussi le nom de *porphyrie hépatique*);
- vous prenez également, ou avez récemment pris, des médicaments appartenant à un groupe particulier d'antidépresseurs appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO); vous ne devez pas prendre TEVA-CARBAMAZEPINE dans les 14 jours suivant la prise d'un IMAO;
- vous prenez aussi de l'itraconazole ou du voriconazole, des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-CARBAMAZEPINE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du foie, des reins, du cœur ou de la glande thyroïde;
- si vous êtes atteint de problèmes aux reins associés à un faible taux de sodium dans le sang ou si vous avez des troubles rénaux et prenez également certains médicaments qui font baisser le taux de sodium sanguin (diurétiques [médicaments qui aident à uriner] tels que l'hydrochlorothiazide ou le furosémide);
- si vous souffrez de troubles sanguins (y compris ceux causés par d'autres médicaments);
- si vous prenez de la delavirdine, un médicament employé pour le traitement de l'infection par le VIH-1;
- si vous avez déjà présenté une sensibilité inhabituelle (éruption cutanée ou autre signe d'allergie) à l'oxcarbazépine ou à tout autre médicament que vous devez prendre en raison de votre état de santé. Il est important de noter que si vous êtes allergique à TEVA-CARBAMAZEPINE, la probabilité que vous ayez une réaction allergique à l'oxcarbazépine est d'environ 1 chance sur 4 (25 %);
- si vous présentez des saignements vaginaux irréguliers ou des tachetures (*spotting*);
- si vous souffrez de glaucome (pression élevée dans l'œil);

- Si vous avez de la difficulté à uriner (rétention urinaire).

Autres mises en garde à connaître :

Problèmes de santé mentale et idées suicidaires : Dites à votre professionnel de la santé si vous souffrez de tout problème de santé mentale, y compris de psychose, d'agitation ou de confusion (surtout chez les personnes âgées) ou si vous avez déjà songé à vous faire du mal ou à vous enlever la vie. Un petit nombre de patients prenant des médicaments antiépileptiques, y compris TEVA-CARBAMAZEPINE, ont eu des idées ou des comportements suicidaires. Un petit nombre de patients prenant des médicaments antiépileptiques, y compris TEVA-CARBAMAZEPINE, ont eu des idées ou des comportements suicidaires. Obtenez de l'aide médicale immédiatement si vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez des pensées de suicide ou des comportements suicidaires.

Augmentation du nombre de crises d'épilepsie : Si vous prenez TEVA-CARBAMAZEPINE pour l'épilepsie et que vous faites plus de crises d'épilepsie que d'habitude, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Chutes : TEVA-CARBAMAZEPINE pourrait causer un manque de coordination, des étourdissements, de la somnolence, une hypotension (basse pression), de la confusion et une sédation, ce qui pourrait entraîner des chutes, des fractures et d'autres blessures. Ce risque peut être accru si vous avez d'autres maladies ou problèmes de santé ou prenez d'autres médicaments. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Densité minérale osseuse : Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de maladie osseuse ou si vous avez pris des antiépileptiques (tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le valproate de sodium et/ou la carbamazépine) pendant une période prolongée. L'emploi prolongé d'antiépileptiques, y compris TEVA-CARBAMAZEPINE, peut affaiblir ou fragiliser les os.

Problèmes aux yeux : TEVA-CARBAMAZEPINE peut causer des problèmes aux yeux. Des examens périodiques de la vue sont recommandés pendant votre traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE.

Alcool : Vous ne devez pas boire d'alcool pendant votre traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE. Discutez de votre consommation d'alcool avec votre professionnel de la santé et dites-le-lui si vous avez des antécédents de dépendance à l'alcool.

Fertilité, contraception, grossesse et allaitement :

- **Femmes :**
 - Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez TEVA-CARBAMAZEPINE. Ce médicament pourrait causer du tort à un enfant à naître. Les bébés nés de mères qui ont pris TEVA-CARBAMAZEPINE pendant la grossesse sont exposés à un risque d'effets secondaires graves.
 - Si vous tombez enceinte ou croyez que vous pourriez être enceinte, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

- Utilisez une méthode de contraception très efficace si vous avez des chances de tomber enceinte pendant votre traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE et pendant 2 semaines après la prise de votre dernière dose.
- Si vous utilisez des contraceptifs hormonaux oraux (tels que « la pilule »), ils pourraient ne pas être efficaces pendant votre traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE. Vous pourriez aussi avoir des menstruations irrégulières si vous prenez TEVA-CARBAMAZEPINE et utilisez des contraceptifs oraux. Vous devez employer une autre méthode de contraception non hormonale différente ou supplémentaire durant votre traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE. Discutez avec votre professionnel de la santé des autres méthodes de contraception qui vous conviennent.
- TEVA-CARBAMAZEPINE passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE, car ce médicament peut causer des effets secondaires graves chez votre bébé.

- **Hommes :**

- TEVA-CARBAMAZEPINE peut nuire à votre fertilité. Ce médicament peut aussi causer une production anormale de sperme, ce qui signifie qu'il pourrait être difficile pour vous d'engendrer un enfant. Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : TEVA-CARBAMAZEPINE peut causer des étourdissements, de la somnolence, des envies de dormir et une vision trouble ou double et peut altérer votre coordination musculaire et votre vigilance. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines avant de savoir comment vous réagissez à TEVA-CARBAMAZEPINE.

Analyses sanguines : TEVA-CARBAMAZEPINE peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé vous fera subir des analyses sanguines avant que vous commenciez à prendre TEVA-CARBAMAZEPINE et régulièrement pendant votre traitement, et en interprétera les résultats.

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

Il est très important de le faire, car de nombreux médicaments peuvent interagir avec TEVA-CARBAMAZEPINE. Votre dose pourrait devoir être modifiée ou vous pourriez devoir cesser la prise d'un des autres médicaments.

Interactions médicamenteuses graves

- TEVA-CARBAMAZEPINE ne doit pas être pris dans les 14 jours suivant l'utilisation d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), un groupe particulier de médicaments antidépresseurs.
- TEVA-CARBAMAZEPINE ne doit pas être pris avec l'itraconazole et le voriconazole, des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-CARBAMAZEPINE :

- Les médicaments utilisés pour traiter la douleur et réduire l'inflammation, tels que : buprénorphine, méthadone, paracétamol (acétaminophène), phénazone (antipyrine), tramadol, dextropropoxyphène, ibuprofène.
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que : doxycycline, rifabutine, érythromycine, troléandomycine, josamycine, clarithromycine, télichromycine, ciprofloxacine.
- Les médicaments utilisés pour empêcher la formation de caillots de sang, tels que : warfarine, phenprocoumon, dicoumarol, acénocoumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban, ticlopidine.
- Les antidépresseurs, tels que : bupropion, citalopram, miansérine, néfadozone, sertraline, trazodone, antidépresseurs tricycliques (p. ex. imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine), désipramine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, viloxazine.
- Les antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies, tels que : terfénadine, loratadine
- Les médicaments utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie, tels que : oxcarbazépine, clobazam, clonazépan, éthosuximide, méthsuximide, primidone, acide valproïque, felbamate, lamotrigine, eslicarbazépine, zonisamide, tiagabine, topiramate, phénytoïne, stiripentol, vigabatrine, valpromide, phénobarbital, phensuximide, progabide, lévétiracétam.
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, tels que : itraconazole, kétoconazole, fluconazole, voriconazole, caspofungine.
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections par des parasites, tels que : praziquantel, albendazole.
- Les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, tels que : isoniazide, rifampicine.
- Les médicaments utilisés pour traiter le cancer, tels que : imatinib, irinotécan, géfitinib, cyclophosphamide, lapatinib, temsirolimus, cisplatine, doxorubicine.
- Les médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale tels que clozapine, halopéridol, brompéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone, aripiprazole, palipéridone, loxapine, lithium, métoproloamide.
- Les médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH et le sida, tels que : indinavir, ritonavir, saquinavir, delavirdine.
- Les médicaments utilisés pour traiter l'anxiété, tels que : alprazolam, midazolam.
- Les médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques tels que : fêlodipine, digoxine, disopyramide, quinidine, propranolol, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, ivabradine, vérapamil, diltiazem.

- Les médicaments utilisés pour traiter des problèmes d'estomac, tels que : cimétidine, oméprazole.
- Les médicaments, appelés corticostéroïdes, utilisés pour traiter l'inflammation tels que prednisolone, dexaméthasone.
- Les médicaments utilisés pour obtenir une suppression du système immunitaire tels que : cyclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.
- Les médicaments utilisés pour traiter des problèmes respiratoires tels que théophylline, aminophylline.
- Les diurétiques (médicaments qui aident à uriner), tels que : hydrochlorothiazide, furosémide.
- Les relaxants musculaires, tels que : oxybutynine, dantrolène, pancuronium.
- L'acétazolamide, un médicament utilisé pour traiter le glaucome
- L'aprépitant, un médicament utilisé pour prévenir les nausées et vomissements.
- Le danazol, un médicament utilisé pour traiter l'endométriose et d'autres maladies.
- L'isotrétinoïne, un médicament utilisé pour traiter des maladies de la peau comme l'acné.
- La lévothyroxine, un médicament utilisé pour traiter des problèmes de thyroïde.
- Le tadalafil, un médicament utilisé pour traiter la dysfonction érectile.
- Les contraceptifs hormonaux comprenant des œstrogènes et des progestatifs.
- Le millepertuis, un médicament à base de plante médicinale utilisé pour traiter la dépression.
- La vitamine B₃ telle que : nicotinamide, niacinamide.
- Ne consommez pas d'alcool durant le traitement par TEVA-CARBAMAZEPINE.
- Ne consommez pas de pamplemousse ni de jus de pamplemousse, sans quoi l'effet de TEVA-CARBAMAZEPINE risque d'augmenter. D'autres jus de fruits, tels que le jus d'orange ou de pomme, n'ont pas cet effet.

Comment TEVA-CARBAMAZEPINE s'administre-t-il?

Prenez toujours TEVA-CARBAMAZEPINE exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient. Vous ne devez jamais augmenter ou diminuer votre dose sans en parler à votre professionnel de la santé.

N'arrêtez pas de prendre TEVA-CARBAMAZEPINE sans en parler à votre professionnel de la santé. Ce dernier vous indiquera si vous pouvez cesser de prendre votre médicament et, le cas échéant, à quel moment le faire.

Les comprimés TEVA-CARBAMAZEPINE doivent être pris en 2 à 4 doses fractionnées par jour, si possible pendant les repas.

Dose habituelle :

Épilepsie :

Adultes et enfants de plus de 12 ans

Dose initiale : 100 à 200 mg, 1 ou 2 fois par jour.

Dose habituelle : 800 à 1 200 mg par jour, en plusieurs prises.

Enfants de 6 à 12 ans

Dose initiale : 100 mg par jour, en 2 à 4 prises.

Votre professionnel de la santé augmentera ensuite graduellement la dose jusqu'à l'obtention de la dose qui convient pour l'enfant.

Névrалgie du trijumeau :

Adultes

Dose initiale : 100 mg, 2 fois par jour.

Dose habituelle : 200 à 800 mg par jour, en plusieurs prises.

Dose maximale : 1 200 mg par jour, en plusieurs prises.

Manie et troubles bipolaires :

Adultes

Dose initiale : 200 à 400 mg par jour, en plusieurs prises.

Dose habituelle : 400 à 1 200 mg par jour, en plusieurs prises.

Dose maximale : 1 600 mg par jour, en plusieurs prises.

Surdosage :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de TEVA-CARBAMAZEPINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVA-CARBAMAZEPINE?

Lorsque vous prenez TEVA-CARBAMAZEPINE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- bosses de couleur violette ou mauve tirant sur le rouge pouvant causer des démangeaisons;
- tremblements, mouvements corporels involontaires, spasmes musculaires, perte de la coordination musculaire, faiblesse;
- agitation ou hostilité (surtout chez les personnes âgées), dépression s'accompagnant d'agitation, de nervosité ou d'autres modifications de l'humeur ou de l'état mental, changements comportementaux, confusion, maux de tête et pertes de mémoire;
- vue brouillée ou double, démangeaisons oculaires s'accompagnant de rougeur et d'enflure (conjonctivite), mouvements oculaires involontaires;

- troubles de l'élocution, perturbation du goût, sécheresse buccale, la langue rouge et douloureuse, ulcères buccaux;
- tintement d'oreilles ou perception inexplicée d'autres sons, baisse de l'ouïe;
- engourdissements ou picotements dans les mains et les pieds;
- sécrétion inhabituelle de lait maternel, augmentation du volume des seins chez l'homme, troubles sexuels (dysfonctionnement érectile), infertilité masculine;
- sensibilité accrue de la peau au soleil, modifications de la pigmentation de la peau, acné, transpiration accrue;
- réactivation d'une infection à herpèsvirus (pouvant être grave en cas de dépression du système immunitaire);
- perte complète des ongles, chute de cheveux, croissance excessive de poils sur le corps et la figure;
- vomissements, nausées, perte d'appétit, constipation, diarrhée, douleurs abdominales;
- étourdissements, somnolence, instabilité, fatigue;
- gain de poids;
- douleurs articulaires ou musculaires;
- chute provoquée par des étourdissements, de la somnolence, une basse pression ou une confusion mentale.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Diminution du nombre de globules blancs : fièvre, maux de gorge, éruption cutanée, ulcères dans la bouche, enflure des ganglions ou diminution de la résistance aux infections.	✓		
Pensées ou comportements suicidaires : pensées, plans et actions ayant pour but de vous faire du mal ou de vous enlever la vie.		✓	
FRÉQUENT			
Œdème : enflure des chevilles, des pieds ou des mollets.	✓		
RARE			
Lupus érythémateux disséminé : formation de plaques rouges, principalement sur le visage, pouvant s'accompagner de fatigue, de fièvre, de nausées ou d'une perte d'appétit.	✓		
Hallucinations : voir ou entendre des choses irréelles.	✓		
Hypertension / hypotension : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	✓		
TRÈS RARE			
Glaucome : pression / douleur dans les yeux.			✓

Thrombophlébite : Enflure et rougeur le long d'une veine, extrêmement sensible ou douloureuse au toucher.		✓	
Œdème de Quincke et réactions allergiques graves : enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, malaise ou sensation d'oppression dans la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience.			✓
Réactions cutanées graves : Toute combinaison des symptômes suivants, accompagnés de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleur corporelle ou articulaire, d'enflure des ganglions lymphatiques, ou d'hypertrophie du foie et/ou de la rate : éruption cutanée qui démange, rougeur, formation de cloques sur les lèvres, dans les yeux ou autour de la bouche, peau qui pèle. Tout problème touchant les poumons, les reins, le pancréas, le cœur, la moelle osseuse, le thymus ou le côlon.			✓
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Méningite : fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur du cou et hypersensibilité à la lumière vive.			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur vive dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements ou perte d'appétit.	✓		
Problèmes de reins : réduction grave du débit urinaire, présence de sang dans les urines; besoin fréquent d'uriner.	✓		
Porphyrie : urines foncées, douleurs abdominales intenses, transpiration excessive, vomissements et anxiété.		✓	
Baisse du taux des différentes cellules sanguines dans le sang (dépression de la moelle osseuse) : fatigue, maux de tête, essoufflement à l'effort, étourdissements, teint pâle, infections fréquentes entraînant de la fièvre, des frissons, des maux de gorge ou des ulcères dans la bouche, tendance accrue aux saignements et aux ecchymoses [bleus], saignements de nez.	✓		
Syndrome malin des neuroleptiques : raideurs musculaires, forte fièvre, altération de la conscience, hypertension, salivation excessive.			✓
Problèmes cardiaques : fréquence cardiaque irrégulière, douleur dans la poitrine, battements cardiaques rapides ou inhabituellement lents, difficulté à respirer.	✓		
Thromboembolie (caillot de sang) : enflure, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe, lesquels peuvent être chauds au toucher; possibilité d'apparition soudaine d'une douleur thoracique, de difficulté à respirer et de palpitations cardiaques.			✓
Collapsus circulatoire : incapacité du corps à acheminer le sang aux organes; problème très grave pouvant être mortel.			✓
Altération de la conscience ou évanouissement.		✓	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, secousses musculaires ou aggravation importante des convulsions.	✓		
FRÉQUENCE INCONNUE			
Inflammation du côlon : diarrhée, douleur abdominale et fièvre.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C.
- Protégez-le de l'humidité (par exemple, ne pas le ranger dans une salle de bain où vous prenez souvent votre douche).
- Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur TEVA-CARBAMAZEPINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament à l'intention des patients. Vous pouvez vous procurer ce document 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 (<http://www.tevacanada.com>), ou en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 26 janvier 2022