Table of Contents

Pristine PM - French 1
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4
Partie 2 : Renseignements scientifiques 34
Renseignements destinés aux patient·e·s 39

Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]Auro-Carbamazepine

Comprimés de carbamazépine

Pour utilisation orale

200 mg de carbamazépine

Norme interne

Antiépileptiques

Pour le soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau

Antimaniaque

Code ATC : N03AF01

Auro Pharma Inc.
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8
Canada

Date d'autorisation initiale :
3 septembre 2026

Numéro de contrôle : 291318

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucun au moment de l'autorisation la plus récente.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1. Indications 4

1.1. Pédiatrie 4

1.2. Gériatrie 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. Posologie recommandée et ajustement posologique 8

4.5. Dose oubliée 9

5. Surdose 9

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 11

7. Mises en garde et précautions 11

Généralités 11

Cancérogenèse et génotoxicité 12

Appareil cardiovasculaire 12

Dépendance, tolérance et risque d'abus 12

Conduite et utilisation de machines 12

Système endocrinien et métabolisme 13

Surveillance et examens de laboratoire 13

Système nerveux 14

Fonction psychiatrique 15

Santé reproductive : 16

Sensibilité et résistance 17

Appareil cutané 19

7.1. Populations particulières 20
7.1.1. Grossesse 20
7.1.2. Allaitement 21
7.1.3. Enfants et adolescents 21
7.1.4. Personnes âgées 21
8. Effets indésirables 22
8.1. Aperçu des effets indésirables 22
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques 25
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation 25
9. Interactions médicamenteuses 26
9.1. Interactions médicamenteuses graves 26
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses 26
9.3. Interactions médicament-comportement 27
9.4. Interactions médicament-médicament 27
9.5. Interactions médicament-aliment 31
9.6. Interactions médicament-plante médicinale 31
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire 31
10. Pharmacologie clinique 31
10.1. Mode d'action 31
10.2. Pharmacodynamie 31
10.3. Pharmacocinétique 32
11. Conservation, stabilité et mise au rebut 33
Partie 2 : Renseignements scientifiques 34
13. Renseignements pharmaceutiques 34
14. Études cliniques 34
14.1. Études cliniques par indication 34
14.3. Études de biodisponibilité comparatives 35
15. Microbiologie 35
16. Toxicologie non clinique 35
17. Monographies de référence 38
Renseignements destinés aux patient·e·s 39

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

Épilepsie :

Adultes (> 18 ans)

Auro-Carbamazepine (Comprimés de carbamazépine) est indiqué comme anticonvulsivant administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants.

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

Névralgie du trijumeau :

Adultes (> 18 ans)

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

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

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

Adultes (> 18 ans)

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

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

1.1. Pédiatrie

Épilepsie :

Pédiatrie (≥ 6 ans) :

Auro-Carbamazepine est indiqué comme anticonvulsivant administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Épilepsie, Adultes et enfants de plus de 12 ans et Enfants de 6 à 12 ans).

Névralgie du trijumeau :

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de carbamazépine chez les enfants et adolescents (< 18 ans) n'ont pas été étudiées. Auro-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) :

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

1.2. Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans)

En raison d'interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique de divers antiépileptiques, la posologie d'Auro-Carbamazepine doit être établie avec précaution chez les patients âgés, et ce, quelle que soit l'indication (voir 7.1.4. Personnes âgées et 4.1 Considérations posologiques, Gériatrie).

2. Contre-indications

Auro-Carbamazepine est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la carbamazépine ou à l'un des ingrédients des comprimés ou de la suspension. Pour obtenir la liste complète, voir 6 Formes posologiques, concentration, composition et emballage.
- Patients qui présentent une hypersensibilité à la carbamazépine ou aux médicaments de structure apparentée comme les composés tricycliques (par exemple, 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 importante.
- En association avec ou immédiatement après un inhibiteur de 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 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. Il faut toutefois noter que, dans la plupart des cas, la leucopénie et la thrombocytopénie ont été passagères et n'ont pas été le signe d'une anémie aplasique ou d'une agranulocytose. Il importe donc d'employer d'Auro-Carbamazepine avec prudence et d'exercer une surveillance médicale étroite, assortie de fréquents examens de laboratoire, pendant toute la durée du traitement afin de dépister aussitôt que possible tout signe ou symptôme de dyscrasie sanguine. Il faut cesser l'administration d'Auro-Carbamazepine à la moindre manifestation de dépression médullaire osseuse importante. Voir 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et tests de laboratoire, Fonction médullaire.
- **Réactions cutanées :** Syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse: Des réactions cutanées graves et parfois mortelles, y compris l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées en association avec l'emploi de carbamazépine. Selon les estimations, la fréquence de ces réactions varie de 1 à 6 cas par 10 000 nouveaux utilisateurs dans les pays de race blanche principalement, mais le risque serait quelque 10 fois plus élevé dans certains pays d'Asie (p. ex., Taiwan, Malaisie et Philippines).

  Les allèles HLA (*Human Leukocyte Antigens*) -A*3101 et HLA-B*1502 peuvent être des facteurs de risque de survenue de graves réactions cutanées dues au médicament. Des études à l'échelle du génome, menées de façon rétrospective auprès de populations japonaises et nord- européennes, ont permis de constater un lien entre les réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption cutanée maculopapulaire) associées à l'emploi de la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A*3101 chez ces patients. De même, des études ayant réuni de faibles échantillons de patients chinois d'ethnie Han ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle HLA-B*1502. L'allèle HLA-B*1502 se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'un grand nombre de régions 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. Des fréquences de l'allèle allant jusqu'à environ 2 % en Corée et 6 % en Inde ont été respectivement signalées. 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 d'Auro-Carbamazepine et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les porteurs des allèles HLA- A*3101 et HLA-B*1502 (voir 7 Mises en garde et précautions, Ascendance et allèle du gène HLA-A; Ascendance et allèle du gène HLA-B et Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B).

Des cas d'érythème pigmenté fixe (EPF) et d'érythème pigmenté fixe bulleux généraliser (EPFBG), une forme grave d'EPF, ont été rapportés après la commercialisation de la carbamazépine. L'EPFBG présente un risque important de morbidité et de mortalité, notamment chez les patients âgés, et atteint un niveau de gravité et de mortalité comparable à celui du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de la nécrolyse épidermique toxique (NET). Un EPF localisé peut constituer un signe d'alerte précoce, car une exposition répétée peut entraîner l'évolution vers un EPFBG, forme plus grave et potentiellement mortelle. Voir 8.5 Effets indésirables observés et Sensibilité et résistance

Traitement recommandé en cas de réaction cutanée : On doit cesser l'administration d'Auro-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 d'une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, on ne doit pas reprendre l'administration de, mais plutôt envisager un traitement de rechange. Il faut éviter l'emploi d'antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse chez les patients victimes d'une réaction cutanée grave pendant le traitement par Auro-Carbamazepine.

- **Carcinogénicité :** 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 Auro-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

Cette monographie de produit concerne la formulation à libération immédiate (comprimés de carbamazépine, 200 mg). **Veuillez-vous référer à la monographie de produit pour les comprimés de carbamazépine à libération contrôlée et pour les formulations de suspension orale de carbamazépine, le cas échéant.**

- Une dose de suspension de carbamazépine produit des concentrations maximales de carbamazépine plus élevées que celles d'une dose équivalente de comprimés ; il est donc conseillé de commencer le traitement par une faible dose que l'on augmentera lentement pour éviter les effets indésirables. 10 Pharmacologie clinique
- Quand on substitue la suspension de carbamazépine aux comprimés de carbamazépine, il faut administrer la même quantité (en mg) quotidienne de médicament, mais en doses plus petites et plus fréquentes (par exemple, passer de comprimés carbamazépine administrée deux [2] fois par jour à la suspension de carbamazépine administrée trois [3] fois par jour).
- **Gériatrie :** En raison d'interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique de divers antiépileptiques, la posologie d'Auro-Carbamazepine doit être établie avec précaution chez les

patients âgés. Ainsi, il faut en général amorcer le traitement à la plus faible dose recommandée (voir 4.2 Posologie 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 et hépatique :** voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Épilepsie

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

Prendre l'Auro-Carbamazepine en 2 à 4 doses fractionnées par jour.

On a signalé que pour certains patients, le fait de passer d'Auro-Carbamazepine (comprimés de carbamazépine) à comprimés de carbamazépine à libération contrôlée a nécessité une augmentation de la dose. L'adaptation de la dose doit se faire de façon individuelle, compte tenu de la réponse clinique et, s'il y a lieu, des taux plasmatiques de la carbamazépine.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Enfants de 6 à 12 ans

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

Traitement d'association

Si le médicament est ajouté à un traitement par un autre anticonvulsivant, il faudra le faire progressivement tout en maintenant l'administration du premier ou en réduisant la dose

progressivement, sauf s'il s'agit de la phénytoïne dont la dose pourra, elle, être augmentée. Voir 7.1.1Grossesse et 9 Interactions médicamenteuses.

Névralgie du trijumeau (adultes de > 18 ans)

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

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

Auro-Carbamazepine n'est pas autorisé pour un usage pédiatrique dans la névralgie du trijumeau.

Manie et troubles bipolaires (maniaco-dépressifs) (adultes de > 18 ans)

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

Auro-Carbamazepine n'est pas autorisé pour un usage pédiatrique dans la manie aiguë et en prophylaxie dans les troubles bipolaires (maniaco-dépressifs).

4.5. Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose prévue, Auro-Carbamazepine doit être administré dès que possible, sauf s'il est presque l'heure de la dose suivante ; dans ce cas, la dose omise ne doit pas être prise. La dose suivante ne doit pas être doublée.

5. Surdose

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

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

Symptômes du surdosage

Les signes et symptômes du surdosage se manifestent habituellement sur les systèmes nerveux central, cardiovasculaire et respiratoire de même que par les réactions décrites à la section Effets indésirables (voir 8.Effets indésirables). On peut s'attendre à une rechute et à une aggravation de la symptomatologie au cours du 2e ou du 3e jour qui suit un surdosage, en raison du retard d'absorption.

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

Système respiratoire : dépression respiratoire, œdème pulmonaire.

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

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

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

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

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

Traitement du surdosage

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

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

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

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

des soins médicaux habituels.

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

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

On a recommandé une hémoperfusion sur charbon activé.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés ; 200 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium et silice colloïdale anhydre.

Description

Comprimés d'Auro-Carbamazepine de 200 mg sont non enrobés, blancs à blanc cassé, ronds, à face plane et bords biseautés, portant l'inscription « CZ et 2 » séparés par une ligne de sécabilité d'un côté et lisses de l'autre. Disponibles en flacons de 100 et 500 unités.

7. Mises en garde et précautions

Veuillez consulter 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

Auro-Carbamazepine ne doit pas être administré en concomitance avec la delavirdine, un agent antirétroviral, en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance à la delavirdine ou à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Voir aussi 9.4 Interactions médicament-médicament.

Effets anticholinergiques

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

Chutes

Le traitement par 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) lesquels peuvent entraîner des chutes et par conséquent 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 Auro-Carbamazepine.

Troubles osseux

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

Cancérogenèse et génotoxicité

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 Auro-Carbamazepine à un patient, il faut peser le risque que cela comporte par rapport aux avantages éventuels.

Appareil cardiovasculaire

On recommande la prudence dans l'administration d'Auro-Carbamazepine chez les patients dont l'anamnèse révèle une maladie coronarienne, une cardiopathie organique ou une insuffisance cardiaque congestive. La carbamazépine peut supprimer l'automatisme ventriculaire par son effet dépresseur de membrane qui ressemble à celui de la quinidine et de la procaïnamide, associé à la suppression de la dépolarisation de phase 4 de la fibre myocardique. Voir 14 Études cliniques.

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

Dépendance, tolérance et risque d'abus

Une tolérance envers l'action de la carbamazépine peut se manifester après quelques mois de traitement et il faut chercher à la dépister. Voir 14 Études cliniques.

Conduite et utilisation de machines

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

Système endocrinien et métabolisme

Hyponatrémie

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

Hypothyroïdie

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

Surveillance et examens de laboratoire

Auro-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 l'Auro-Carbamazepine. **On doit exercer une surveillance clinique étroite et faire des épreuves de laboratoire durant tout le traitement.** En présence de signes ou de symptômes pathologiques ou d'anomalies dans les épreuves de laboratoire suggérant une dyscrasie sanguine ou un trouble hépatique, il faut cesser immédiatement l'administration d'Auro-Carbamazepine. et procéder à une réévaluation complète du cas.

Fonction médullaire

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

Si l'on observe une faible numération ou une baisse des leucocytes ou des plaquettes durant le traitement, il faut faire des numérations globulaires et surveiller étroitement le patient. La leucopénie asymptomatique fluctuante non progressive que l'on observe n'exige généralement pas le retrait

d'Auro-Carbamazepine. Cependant, il faut interrompre le traitement par l'Auro-Carbamazepine lorsque le patient présente une leucopénie progressive ou accompagnée de manifestations cliniques telles que fièvre ou mal de gorge, ce qui peut indiquer le début d'une dépression médullaire osseuse significative.

Vu le risque d'apparition soudaine de dyscrasie sanguine grave, il faut renseigner le patient sur les signes et symptômes toxiques précoces d'un trouble hématologique, de même que sur les symptômes d'une réaction cutanée ou hépatique. En cas de réactions telles que fièvre, mal de gorge, éruption cutanée, 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 d'Auro-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, Troubles de la vue). On recommande de faire des examens périodiques du fond de l'œil au moyen d'une lampe à fente et d'une tonométrie.

Concentrations plasmatiques

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

Système nerveux

Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie

L'interruption soudaine du traitement par l'Auro-Carbamazepine peut précipiter les crises d'épilepsie. L'administration de la carbamazépine doit donc être cessée graduellement sur une période de six mois. Chez les patients épileptiques, on recommande d'effectuer le changement au nouvel antiépileptique sous couverture d'un médicament approprié. Voir 9.4 Interactions médicament-médicament.

On doit administrer d'Auro-Carbamazepine. Avec prudence lorsque le patient a des crises de types

mixtes qui comprennent des absences, typiques ou atypiques. Carbamazépine peut en effet exacerber ces crises.

Dans une telle éventualité, interrompre l'administration d'Auro-Carbamazepine.

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

Un certain nombre d'investigateurs ont signalé une détérioration des anomalies électroencéphalographiques en relation avec des altérations focales, et une plus grande fréquence d'enregistrements indiquant une activité bêta nulle lors de l'emploi de la carbamazépine en polythérapie. Voir 14 Études cliniques.

Fonction psychiatrique

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

Idées et comportement suicidaires

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

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

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

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

pas permis d'estimer le risque d'idées et de comportement suicidaires chez les patients qui prenaient les médicaments en question contre l'épilepsie proprement dite puisque, d'une part, cette population était en minorité et que, d'autre part, aucune comparaison directe ne pouvait être effectuée entre antiépileptique et placebo dans cette population, car les groupes recevaient tous deux un traitement antiépileptique adjuvant.

Risque de suicide chez les patients atteints de trouble bipolaire

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

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

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

Pour diminuer le risque de surdosage, il est recommandé de prescrire la plus petite quantité de comprimés qui permette une prise en charge satisfaisante, et ce, quel que soit le médicament prescrit, y compris l'Auro-Carbamazepine. (Voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Santé reproductive :

- **Fertilité**

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

Femmes aptes à procréer et méthodes de contraception

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

Il faut savoir que la carbamazépine peut nuire à la fiabilité des contraceptifs oraux. Voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Association commandant une attention particulière.

Sensibilité et résistance

Des réactions d'hypersensibilité de classe I (immédiates), y compris des éruptions cutanées, un prurit, de l'urticaire, un œdème de Quincke et des rapports d'anaphylaxie, ont été signalées lors de l'emploi de carbamazépine. Si un patient manifeste ce type de réaction après un traitement par l'Auro-Carbamazepine, il faut cesser l'administration du médicament et entreprendre un traitement de rechange.

L'administration de carbamazépine peut déclencher des réactions d'hypersensibilité, notamment des éruptions avec éosinophilie et symptômes généraux, soit un syndrome multi-organique pouvant apparaître tardivement qui se manifeste par de la fièvre, une éruption cutanée, une vasculite, une lymphadénopathie, une atteinte s'apparentant à un lymphome, de l'arthralgie, une leucopénie, de l'éosinophilie et une hépato-splénomégalie, des anomalies aux épreuves de la fonction hépatique et un syndrome d'aplasie de la voie biliaire principale (destruction et disparition des canaux biliaires intrahépatiques). Ces symptômes peuvent apparaître seuls ou en association, et affecter un ou plusieurs organes ou appareils, tels que la peau, le foie, les poumons, les reins, le pancréas, le myocarde, la moelle osseuse, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques et le côlon. Voir 8 Effets indésirables.

Auro-Carbamazepine peut également entraîner des réactions d'hypersensibilité retardée de type IV, allant de l'éruption médicamenteuse fixe (EMF) localisée à l'éruption médicamenteuse fixe bulleuse généralisée (EMFBG), engageant le pronostic vital. L'EMF se manifeste typiquement par des tâches sombres nettement délimitées qui réapparaissent au même site anatomique lors d'une nouvelle exposition au médicament. L'EMFBG est une forme sévère caractérisée par des cloques et des érosions étendues touchant plus de 10 % de la surface corporelle. La progression d'une EMF localisée vers une EMFBG est menée par l'activation de lymphocytes T mémoire résidents au niveau de précédents sites d'éruption. Cette transition correspond à une réponse immunologique de rappel rapide, se manifestant souvent dans les 24 à 48 heures suivant la réexposition. Bien que l'EMFBG puisse présenter des similitudes cliniques au syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou à la nécrolyse épidermique toxique (NET), elle se distingue par cette période de latence remarquablement courte et par une atteinte relativement rare des muqueuses oculaires. En raison du risque de morbidité sévère et d'un risque de mortalité où les taux sont semblables à ceux du SSJ ou de la NET, le traitement par Auro-Carbamazepine doit être interrompu dès les premiers signes d'une réaction bulleuse localisée ou généralisée. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

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

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

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

Pharmacogénomique

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

Ascendance et allèle du gène HLA-A

La fréquence de l'allèle HLA-A*3101, une variante héréditaire du gène HLA-A, varie grandement d'un groupe ethnique à un autre, et sa fréquence est d'environ 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10 % dans la population japonaise. La fréquence de cet allèle est estimée à moins de 5 % dans la majorité des populations d'Australie, d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Nord, bien qu'il existe quelques exceptions où cette fréquence varie de 5 à 12 %.

Une fréquence supérieure à 15 % a été estimée dans certains groupes ethniques d'Amérique du Sud (Argentine et Brésil), d'Amérique du Nord (Navajo et Sioux, aux États-Unis, et Seris, dans l'État de Sonora, au Mexique) et du sud de l'Inde (Tamil Nadu); une fréquence de 10 à 15 % a été observée dans d'autres groupes ethniques autochtones de ces mêmes régions.

Il convient d'envisager le dépistage de l'allèle HLA-A*3101 chez les patients qui descendent de populations qui présentent une prédisposition génétique (par exemple, patients issus des populations suivantes : japonaises ou blanches, autochtones des Amériques, hispaniques, sud- indiennes, et personnes d'ascendance arabe), avant d'amorcer le traitement par l'Auro-Carbamazepine (voir 7 Mises en garde et précautions, Limites importantes du génotypage des gènes HLA−A et HLA−B). On doit éviter d'employer l'Auro-Carbamazepine chez les patients porteurs de l'allèle HLA-A*3101, à moins que les bienfaits éventuels l'emportent clairement sur les risques. Le dépistage n'est généralement par recommandé chez les patients qui reçoivent déjà l'Auro-Carbamazepine, étant donné que le risque de survenue du syndrome de Stevens-Johnson/d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, de pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, et d'éruption cutanée maculopapulaire est principalement confiné aux premiers mois de traitement, sans égard à l'état de porteur ou non de l'allèle HLA-A*3101. 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 chinois d'ethnie Han et d'origine thaïlandaise traités par la carbamazépine ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle héréditaire HLA-B*1502 du gène HLA-B, qui se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'Asie. Selon les résultats de ces études, la présence de l'allèle HLA-B*1502 pourrait contribuer à accroître le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse lié à la carbamazépine chez les patients d'ascendance asiatique. Les médecins devraient par conséquent envisager le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B*1502 chez ces patients. Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information, l'emploi d'Auro-Carbamazepine et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les porteurs de l'allèle HLA-B*1502.

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

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

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

On a constaté que le repérage des sujets porteurs de l'allèle HLA-B*1502 et le fait d'éviter le traitement par la carbamazépine chez ces derniers réduisent la fréquence des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse associés à la carbamazépine. Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une réaction cutanée grave telle que le syndrome de Stevens-Johnson ou l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse apparaissent, cesser immédiatement l'administration d'Auro-Carbamazepine.

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 de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (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, et il pourrait être indicateur du risque de réactions tels le syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants et une éruption cutanée bénigne (maculopapulaire). Cependant, on n'a pas constaté que l'allèle HLA-B*1502 pouvait être indicateur du risque de survenue de

ces réactions cutanées (voir 7 Mises en garde et précautions, Pharmacogénomique, *Ascendance et allèle du gène HLA−A*).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

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

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

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

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

Selon des données du registre des grossesses, il y aurait un risque accru chez les enfants ayant un faible poids à la naissance (< 2500 grammes) ou nés petits pour l'âge gestationnel (PAG; y compris les enfants dont le poids à la naissance est inférieur au 3e ou au 10e percentile corrigé en fonction de l'âge gestationnel) de femmes enceintes recevant la carbamazépine en monothérapie ou en traitement d'association durant la grossesse, comparativement aux femmes enceintes atteintes d'épilepsie n'ayant pas été exposées à cet agent. Ce risque semble dépendant de la dose administrée. Des troubles du développement neurologique (notamment un retard de développement, un trouble du spectre de l'autisme, une déficience intellectuelle et un TDAH) ont été signalés chez des enfants nés de mères atteintes d'épilepsie traitées par la carbamazépine seule ou en association avec d'autres antiépileptiques durant leur grossesse. Les résultats des études ayant évalué le risque de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse sont contradictoires et ne permettent pas d'exclure ce risque.

Il n'existe pas de preuves concluantes à cet effet provenant d'études contrôlées portant sur la

carbamazépine en monothérapie. Il faut donc discuter avec les patientes de l'éventualité d'un risque accru de malformations et leur offrir la possibilité de faire un dépistage prénatal.

Surveillance et prévention

Il est bien connu qu'une carence en acide folique se manifeste durant la grossesse. On a rapporté que les antiépileptiques aggravent cette carence, ce qui peut contribuer à une augmentation de l'incidence de malformations chez les enfants 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 K_1 à la mère pendant les dernières semaines de la grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

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

7.1.2. Allaitement

La carbamazépine passe dans le lait maternel dans une proportion de 25 à 60 % de la concentration plasmatique. Il n'existe pas de données sur l'effet à long terme de l'allaitement, mais on a fait état de cas d'hépatite cholestatique chez des nouveau-nés exposés à la carbamazépine pendant l'allaitement. Il faut donc peser les avantages de l'allaitement au sein par rapport aux risques pour le nourrisson avant de décider s'il faut cesser l'allaitement ou l'emploi d'Auro-Carbamazepine, et ce, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère. Il importe donc d'observer attentivement les nourrissons allaités par des mères qui reçoivent de la carbamazépine, afin de déceler toute manifestation indésirable telle que somnolence, réactions allergiques cutanées et troubles hépatobiliaires.

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de carbamazépine 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). Auro-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, Gériatrie

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

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

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

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

Affections du système lymphatique ou sanguin

Très fréquent : leucopénie.

Fréquent : éosinophilie, thrombocytopénie.

Rare : leucocytose, lymphadénopathie.

Très rare : agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, érythroblastopénie chronique acquise, anémie, anémie macrocytaire, anémie mégaloblastique, réticulocytose, purpura thrombocytopénique et anémie hémolytique. Dans quelques cas, ces réactions ont provoqué la mort.

Troubles hépatiques

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

Très rare: insuffisance hépatique, trouble hépatique granulomateux.

Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés

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

Peu fréquent: dermatite exfoliative.

Rare : lupus érythémateux aigu disséminé, prurit.

Très rare: 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, alopécie, névrodermite, hirsutisme.

Troubles du système nerveux

Très fréquent : ataxie, étourdissements, somnolence.

Fréquent : augmentation des crises motrices (voir 1 Indications), diplopie, céphalées.

Peu fréquent: mouvements involontaires anormaux (par exemple, tremblements, astérixis, dystonie, tics), nystagmus.

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

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

Troubles cardiaques

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

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

Troubles vasculaires

Rare : hypertension ou hypotension.

Très rare: collapsus circulatoire, thromboembolie (par exemple ; embolie pulmonaire), thrombophlébite.

Troubles psychiatriques

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

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

Troubles rénaux et urinaires

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

Troubles de l'appareil reproducteur

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

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : vomissements, nausées.

Fréquent: Sécheresse de la bouche et de la gorge.

Peu fréquent : diarrhée, constipation.

Rare : douleur abdominale.

Très rare: pancréatite, glossite, stomatite.

Troubles de la vue

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

Très rare: opacité cristallinienne, conjonctivite, changements rétiniens.

Troubles auriculaires et labyrinthiques

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

Troubles endocriniens

Fréquent : 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 rare: galactorrhée, gynécomastie.

Troubles métaboliques et nutritionnels

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

Très rare: porphyrie aiguë (porphyrie aiguë intermittente et porphyrie variegata), porphyrie non aiguë (porphyrie cutanée tardive).

Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Très rare: hypersensibilité pulmonaire caractérisée par de la fièvre, une dyspnée, une pneumopathie ou une pneumonie.

Troubles du système immunitaire

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

Très rare: réaction anaphylactique, angio-œdème, hypogammaglobulinémie.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Très Fréquent : fatigue.

Investigations

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

Fréquent : élévation de la phosphatase alcaline.

Peu Fréquent: élévation des transaminases.

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

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les données de l'essai clinique sur lequel l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants sont tirés de la pharmacovigilance appliquée à carbamazépine et proviennent de déclarations spontanées et de cas mentionnés dans la littérature. Étant donné que ces

effets sont rapportés de façon volontaire par une population de taille incertaine, il est impossible d'évaluer avec fiabilité leur fréquence ; c'est pourquoi cette dernière est qualifiée d'inconnue. Les effets indésirables suivants sont classés selon les termes du MedDRA. Les manifestations indésirables touchant chaque appareil, système ou organe sont énumérées en ordre décroissant de gravité.

Affections du système lymphatique ou sanguin : aplasie médullaire.

Troubles gastro-intestinaux : colite.

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

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

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : chute (associée aux effets induits par 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.

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

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

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

Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés : Pustulose exanthématique aiguë généralisée, kératose lichénoïde, onychomadèse. Éruption médicamenteuse fixe (EMF), éruption médicamenteuse fixe bulleuse généralisée (EMFBG).

9. Interactions médicamenteuses

9.1. Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Auro-Carbamazepine :

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

On a établi l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine comme responsable de la formation du dérivé 10, 11-transdiol du métabolite 10, 11-époxyde de la carbamazépine. Aussi l'administration conjointe d'inhibiteurs de l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine risque-t-elle d'augmenter les concentrations plasmatiques de ce dernier. 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. De même, l'interruption du traitement par un inducteur du CYP3A4 peut ralentir le métabolisme de la carbamazépine et faire augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. 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 carbamazépine sur les concentrations plasmatiques d'agents concomitants

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

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

Antibiotiques : doxycycline, rifabutine.

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

Antidépresseurs : bupropion, citalopram, miansérine, néfazodone, sertraline, trazodone, antidépresseurs

tricycliques (par exemple, imipramine, amitriptyline, nortryptyline, 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 observé que la phénytoïne abaisse les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Afin d'éviter une intoxication à la phénytoïne et des concentrations sous-thérapeutiques de carbamazépine, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques des deux médicaments durant la période d'adaptation posologique et d'ajuster la posologie en conséquence. Dans de rares cas, les concentrations de la méphénytoïne ont augmenté.

Antifongiques : caspofongine, itraconazole, voriconazole. Auro-Carbamazepine ne doit pas être utilisé en association avec le voriconazole ou l'itraconazole. Voir 2 Contre-indications**.**

Anthelminthique : praziquantel, albendazole.

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

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

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

Anxiolytiques : alprazolam, midazolam.

Bronchodilatateurs ou médicaments anti-asthmatiques : théophylline.

Contraceptifs : contraceptifs hormonaux.

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

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

Médicaments employés pour traiter la dysfonction érectile : tadalafil.

Immunosuppresseurs : cyclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agents thyroïdiens : lévothyroxine.

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

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et/ou de la

carbamazépine-10, 11-époxyde

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

Analgésiques, médicaments anti-inflammatoires : dextropropoxyphène, ibuprofène.

Androgènes : danazol.

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

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

Antiépileptiques : stiripentol, vigabatrine.

Antifongiques : dérivés azolés (itraconazole, kétoconazole, fluconazole, voriconazole). Auro-Carbamazepine ne doit pas être utilisé en association avec le voriconazole ou l'itraconazole. Voir 2 Contre-indications.

Antihistaminiques : terfénadine.

Antipsychotiques : loxapine, olanzapine, quétiapine.

Antituberculeux : isoniazide.

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

Inhibiteurs d'anhydrase carbonique : acétazolamide.

Médicaments cardiovasculaires : vérapamil, diltiazem.

Médicaments gastro-intestinaux : cimétidine, oméprazole.

Relaxants musculaires : oxybutynine, dantrolène.

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticlopidine.

Autres interactions : nicotinamide, niacinamide.

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

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de la carbamazépine

La dose d'Auro-Carbamazepine pourrait devoir être ajustée lorsque ce médicament est utilisé en concomitance avec les substances décrites ci-après :

Antiépileptiques : felbamate (peut entraîner une diminution des concentrations sériques de carbamazépine conjointement avec une augmentation des taux de carbamazépine-10,11- époxyde, ainsi qu'une diminution des concentrations sériques de felbamate), methsuximide, oxcarbazépine, phénobarbital, phensuximide, phénytoïne (afin d'éviter une intoxication à la phénytoïne et des concentrations sous-thérapeutiques de carbamazépine, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques des deux médicaments durant la période d'adaptation posologique [voir aussi 9.4 Interactions médicament-médicament, Effets d'Auro-carbamazépine sur les concentrations plasmatiques d'agents concomitants]), fosphénytoïne**,** primidone, progabide et vraisemblablement clonazépam, acide valproïque ou valpromide.

Antinéoplasiques : cisplatine ou doxorubicine.

Antituberculeux : rifampine.

Bronchodilatateurs ou médicaments anti-asthmatiques : théophylline, aminophylline.

Médicaments dermatologiques : isotrétinoïne.

Associations commandant une attention particulière

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

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

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

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

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

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

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

L'utilisation d'Auro-Carbamazepine en association avec des inhibiteurs de la MAO (IMAO) est contre-indiquée. Avant d'administrer d'Auro-Carbamazepine, il faut cesser les IMAO pendant une période minimale de deux semaines, 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 augmenter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et/ou de la carbamazépine-10, 11-époxyde : jus de pamplemousse

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Interférence avec les épreuves sérologiques :

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

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

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

Inconnu au moment de l'autorisation.

10.2. Pharmacodynamie

La carbamazépine est dotée de propriétés anticonvulsivants 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 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.

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

Chez les patients atteints d'épilepsie, la concentration plasmatique de carbamazépine à l'état d'équilibre se situe généralement dans un intervalle de 4 à 10 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 rend compte de la portion non liée aux protéines présente dans le sérum (de 20 à 30 %).

Métabolisme

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

La demi-vie d'élimination de la carbamazépine inchangée dans le plasma est en moyenne de 36 heures environ après l'administration d'une dose orale unique. Elle est de 16 à 24 heures seulement, selon la durée du traitement, après l'administration de plusieurs doses, laquelle provoque l'auto-induction d'enzymes hépatiques. Chez les patients traités en concomitance par d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques, on a observé des demi-vies d'une moyenne de 9 à 10 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique du métabolite carbamazépine-10,11 époxyde est d'environ 6 heures en moyenne après l'administration orale de doses uniques de l'époxyde lui-même.

Élimination

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :** 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.

- **Personnes âgées :** En raison d'interactions médicamenteuses et de la pharmacocinétique de divers antiépileptiques, la posologie d'Auro-Carbamazepine doit être établie avec précaution chez les patients âgés.
- **Insuffisance hépatique :** On ne dispose actuellement d'aucune donnée portant sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, quelle qu'en soit la gravité.
- **Insuffisance rénale :** On ne dispose actuellement d'aucune donnée portant sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quelle qu'en soit la gravité.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 15 à 25 °C, à l'abri de l'humidité.

Auro-Carbamazepine doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

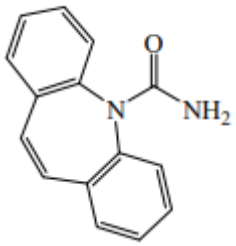
Il n'y a pas d'instruction spécifique pour l'élimination.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses :	Carbamazépine
Nom chimique :	5H-dibenzo(b,f)azépine-5-carboxamide
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{15}H_{12}N_2O$ et 236,27 g/mole



Propriétés physicochimiques :	Poudre cristalline blanche ou presque blanche
Solubilité *:*	Très légèrement soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol [96 %]

14. Études cliniques

Les données de l'essai clinique sur lequel l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

14.1. Études cliniques par indication

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

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

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

Résultats de l'étude

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

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

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

14.3. Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, à dose orale unique (dose de 200 mg, soit 1 × 200 mg), à deux traitements et à deux séquences selon un plan croisé, portant sur Auro-Carbamazepine (Auro Pharma Inc.) et PrTEGRETOL® (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.), a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin, en bonne santé, à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 19 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Carbamazépine 1 x 200 mg Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90%**
ASC_{0-72} [3] (ng.h/mL)	162168,75 163466,74(12,9)	154331,23 155385,77(13,3)	105,1	102,5-107,7
C_{max} (ng/mL)	3192,02 3 217,43(14,8)	2868,46 2 889,01(14,3)	111,3	108,5-114,1
T_{max}[4] (h)	9,00 (7,00 – 20,00)	12,00 (6,00 – 24,00)		

1 Comprimés d'Auro-Carbamazepine (Carbamazépine) 200 mg, par Auro Pharma Inc.
2 Comprimés PrTEGRETOL® (Carbamazépine) 200 mg, de Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.
3 n = 18 sujets
4 Exprimé en médiane (intervalle) uniquement
En raison de la longue demi-vie d'élimination de la carbamazépine, ASC_I et la $T_{1/2}$ n'ont pas pu être calculées avec précision à partir des données obtenues dans le cadre de cette étude.

15. Microbiologie

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

16. Toxicologie non clinique

Pharmacologie détaillée

Administrées aux souris par voie orale, des doses de 100 mg/kg de carbamazépine ont protégé tous ces animaux contre les convulsions à la suite d'électrochocs (50 mA pendant 0,2 seconde) pour des périodes allant jusqu'à 5 heures. Chez les rats, des doses orales de 50 mg/kg ont augmenté le seuil épileptogène de 88 %, et, à la dose de 100 mg/kg, la carbamazépine a augmenté le seuil épileptogène d'environ 130 %. Par ailleurs, l'administration de carbamazépine à des souris 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 sédative et tranquillisante chez la souris, mais elle est sans effet hypnotique, sauf à des doses presque toxiques. Bien que la carbamazépine exerce des effets semblables aux relaxants musculaires chez l'animal normal et l'animal spinal, elle n'a pas d'effet myorelaxant d'importance clinique. Chez les animaux, la carbamazépine n'exerce qu'un faible effet anticholinergique et n'a aucune activité 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 sous-orbital. La carbamazépine n'exerce pas d'effet analgésique général et elle est sans effet sur les douleurs cutanées non spécifiques, sauf à des doses très élevées. Chez les humains, l'effet de la carbamazépine sur la douleur glosso-pharyngienne ou sur celle du trijumeau est probablement attribuable, en grande partie, au blocage des synapses 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 générale

Toxicité aiguë

Chez la souris, la DL_{50} orale de carbamazépine varie de 1 100 à 3750 mg/kg; chez le rat, de 3 850 à 4 025 mg/kg; chez le lapin, de 1 500 à 2680 mg/kg; chez le cobaye, elle s'établit à environ 920 mg/kg, et chez le chien, à plus de 5 620 mg/kg.

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

Toxicité subaiguë et chronique

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

Génotoxicité

La carbamazépine ne s'est pas révélée génotoxique dans le cadre de diverses études de la mutagénicité bactérienne et mammifère.

Cancérogénicité

La carbamazépine administrée à des rats Sprague-Dawley pendant 2 ans dans leur alimentation à des doses de 25, 75 et 250 mg/kg/jour a causé une augmentation, en relation avec la dose, de la fréquence des tumeurs hépatocellulaires chez les femelles et des adénomes cellulaires interstitiels bénins dans les testicules des mâles. La carbamazépine doit donc être considérée comme carcinogène chez les rats Sprague-Dawley. On considère que les résultats portant sur la carcinogenèse chez le rat ne sont pas pertinents à l'utilisation du médicament chez l'humain.

Dans une étude de 4 semaines, l'administration orale de 100 mg/kg/jour de carbamazépine à des rats a révélé une atrophie testiculaire et une déficience de la 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 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 argentaffines. Chez un chien, on a constaté une atteinte hépatique minime après 12 mois.

Toxicité pour la reproduction et le développement

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

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

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

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

17. Monographies de référence

1. PrTEGRETOL® (comprimés de carbamazépine, 200 mg, comprimés de carbamazépine à libération contrôlée, 200 mg et 400 mg, et suspension de carbamazépine ; 100 mg / 5 mL), numéro de contrôle de soumission 306566, monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (2026-07-31).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

[Pr]Auro-Carbamazépine

Comprimés de carbamazépine

Cet avis d'information destiné aux patients s'adresse à la personne qui prendra de **l'Auro-Carbamazépine**. Il pourrait s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Veuillez lire attentivement cette notice et la conserver, car vous pourriez avoir besoin de la consulter de nouveau.

Cet avis d'information destiné aux patients est un résumé. Elle ne contient pas tous les renseignements concernant ce médicament. Pour toute question ou information supplémentaire sur **L'Auro-Carbamazépine**, veuillez consulter un professionnel de la santé.

Mises en garde et précautions importantes

- **Sang :** Des effets secondaires graves touchant le nombre de cellules sanguines ont été signalés chez des patients prenant Auro-Carbamazépine. Ces effets secondaires sont très rares, mais ont été mortels. D'autres effets secondaires pourraient survenir chez les patients prenant Auro-Carbamazépine, notamment : faible nombre de globules blancs, dépression de la moelle osseuse et problèmes de foie, y compris une insuffisance hépatique. Pendant votre traitement par Auro-Carbamazépine, votre professionnel de la santé fera 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 appelées *érythrodermie bulleuse avec épidermolyse* et *syndrome de Stevens-Johnson et éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée (GBFDE)* ont été signalées chez des patients prenant Auro-Carbamazépine.

D'autres réactions cutanées, telles que les éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'éruption cutanée maculopapulaire, ont également été signalées. Bien qu'elles soient rares, les formes graves d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux et de pustulose exanthématique aiguë généralisée peuvent également entraîner la mort. Dans certains cas, ces réactions cutanées sont attribuables à des facteurs génétiques. Votre 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 Auro-Carbamazépine. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- une réaction cutanée grave, telle qu'une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des vésicules sur les lèvres, les yeux, autour de la bouche, ou une desquamation de la peau (peau qui pèle) s'accompagnant de fièvre
- les réactions cutanées qui s'affichent au même endroit et peuvent laisser une marque sombre;
- 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 et au côlon s'accompagnant de symptômes tels qu'essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort dans la poitrine, soif et émissions moins fréquentes d'urine.

- **Cancer :** La prise d'Auro-Carbamazépine pourrait augmenter votre risque d'avoir certains cancers. Avant de prendre Auro-Carbamazépine, discutez avec votre professionnel de la santé des bienfaits et des risques possibles du traitement.

À quoi sert l'Auro-Carbamazépine :

Auro-Carbamazépine sont utilisés pour traiter les maladies suivantes :

- **Épilepsie :** Auro-Carbamazépine peuvent être utilisés seuls ou avec d'autres médicaments anticonvulsivants pour réduire le nombre des crises épileptiques chez les enfants âgés de 6 ans ou plus et chez les adultes.
- **Névralgie du trijumeau :** Auro-Carbamazépine soulagent la douleur provoquée par la névralgie du trijumeau chez les adultes. Auro-Carbamazépine ne doivent pas être utilisés pour soulager les douleurs légères au visage ni les maux de tête.
- **Manie et troubles bipolaires :** Auro-Carbamazépine peuvent être utilisés seuls ou avec du lithium pour la manie aiguë ou le trouble bipolaire chez les adultes. Auro-Carbamazépine peuvent être utilisés chez les patients qui ne répondent pas aux

autres médicaments antimaniaques ou qui sont incapables de les prendre.

Comment fonctionne l'Auro-Carbamazépine :

Auro-Carbamazépine appartiennent à la classe de médicaments appelés anticonvulsivants qui servent à traiter l'épilepsie. Auro-Carbamazépine sont également utilisés dans le traitement de la douleur associée à la névralgie du trijumeau, ainsi que dans le traitement de la manie.

Les ingrédients d'Auro-Carbamazépine sont :

Ingrédient médicinal : Carbamazépine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium et silice colloïdale anhydre.

L'Auro-carbamazépine est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés ; 200 mg

Ne pas utiliser d'Auro-Carbamazépine si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la carbamazépine, aux médicaments tricycliques (tels que l'amitriptyline, la trimipramine et l'imipramine) ou à l'un des ingrédients d'Auro-Carbamazépine (voir **Ingrédients non médicinaux**);
- vous souffrez d'une maladie cardiaque grave (incluant bloc cardiaque);
- Vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie.;
- vous avez des antécédents de dépression de la moelle osseuse;
- vous avez ou avez eu de graves problèmes sanguins.
- Vous avez des antécédents de porphyrie hépatique (incapacité à produire de l'hème, un composant nécessaire à la formation du sang et au fonctionnement du foie).
- 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 l'Auro-Carbamazépine 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 d'Auro-Carbamazépine, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes 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 présentez des troubles rénaux et prenez également certains médicaments qui font baisser votre taux de sodium sanguin (diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide ou le furosémide).
- Si vous 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, comme une enflure des lèvres, des paupières, du visage, de la gorge ou de la bouche, ou des problèmes respiratoires d'apparition soudaine) 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 Auro-Carbamazépine (carbamazépine), la probabilité que vous présentiez une réaction allergique à l'oxcarbazépine est d'environ 1 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-le 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 Auro-Carbamazépine ont eu des idées ou des comportements suicidaires. Ces idées ou comportements sont plus susceptibles de se produire lorsque vous commencez à prendre Auro-Carbamazépine ou lorsque votre dose est changée. 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 Auro-Carbamazépine pour l'épilepsie et que vous faites plus de crises d'épilepsie que d'habitude, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Chutes : Auro-Carbamazépine pourraient 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 Auro-Carbamazépine, peut affaiblir ou fragiliser les os.

Problèmes aux yeux : Auro-Carbamazépine peuvent causer des problèmes aux yeux. Des examens périodiques de la vue sont recommandés pendant votre traitement par Auro-Carbamazépine.

Alcool : Vous ne devez pas boire d'alcool pendant votre traitement par Auro-Carbamazépine. 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 :

- **Patients de sexe féminin :**
    - Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez Auro-Carbamazépine. Auro-Carbamazépine pourraient causer du tort à un enfant à naître. Les bébés nés de mères qui ont pris Auro-Carbamazépine 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 Auro-Carbamazépine 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 Auro-Carbamazépine. Vous pourriez aussi avoir des menstruations irrégulières si vous prenez Auro-Carbamazépine et utilisez des contraceptifs oraux. Vous devez employer une autre méthode de contraception non hormonale différente ou supplémentaire durant votre traitement par Auro-Carbamazépine. Discutez avec votre professionnel de la santé des autres méthodes de contraception qui conviennent pour vous.
    - Carbamazépine passent dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Auro-Carbamazépine, car ce sont des médicaments qui peuvent causer des effets secondaires graves chez votre bébé.

- **Patients de sexe masculin :**
    - Auro-Carbamazépine peuvent nuire à votre fertilité. Ils pourraient aussi causer une production anormale de sperme, ce qui signifie qu'il pourrait être difficile pour vous d'engendrer un enfant. Si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Auro-Carbamazépine peuvent causer des étourdissements, de la somnolence, des envies de dormir et une vision trouble ou double et peuvent 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 Auro-Carbamazépine.

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

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

Il est très important de le mentionner, car de nombreux médicaments et produits naturels peuvent interagir avec Auro-Carbamazépine. Votre professionnel de la santé pourrait devoir modifier votre dose ou parfois, pour arrêter l'un de ces autres médicaments.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec l'Auro-Carbamazépine comprennent :

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). L'Auro-Carbamazépine ne doit pas être prise dans les 14 jours suivant la prise d'IMAO, une classe de médicaments antidépresseurs.
- Auro-Carbamazépine ne doivent pas être pris avec l'itraconazole et le voriconazole, des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques. L'Auro-Carbamazépine ne doit pas être pris avec l'itraconazole ou le voriconazole.

Les produits suivants pourraient aussi interagir avec Auro-Carbamazépine :

- Médicaments utilisés pour traiter la douleur et réduire l'inflammation tels que buprénorphine, méthadone, paracétamol (acétaminophène), phénazone (antipyrine), tramadol, dextropropoxyphène, ibuprofène
- Médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes tels que doxycycline, rifabutine, érythromycine, troléandomycine, josamycine, clarithromycine, télithromycine, et ciprofloxacine.
- Médicaments utilisés pour empêcher la formation de caillots de sang tels que warfarine, phenprocoumon, dicoumarol, acénocoumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban et ticlopidine.
- Les antidépresseurs utilisés pour traiter la dépression; bupropion, citalopram, miansérine,

néfadozone, sertraline, trazodone, antidépresseurs tricycliques (p. ex., imipramine, amitriptyline, nortryptyline, clomipramine), désipramine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et viloxazine.

- Médicaments utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie tels qu'oxcarbazépine, clobazam, clonazépam, éthosuximide, méthsuximide, primidone, acide valproïque, felbamate, lamotrigine, eslicarbazépine, zonisamide, tiagabine, topiramate, phénytoïne, stiripentol, vigabatrine, valpromide, phénobarbital, phensuximide, progabide, lévétiracétam et brivaracétam.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques tels qu'itraconazole, kétoconazole, fluconazole, voriconazole et caspofungine.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections par des parasites tels que praziquantel et albendazole.
- Médicaments utilisés pour traiter la tuberculose tels qu'isoniazide et rifampicine.
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer tels qu'imatinib, irinotécan, géfitinib, cyclophosphamide, lapatinib, temsirolimus, cisplatine et doxorubicine.
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale tels que clozapine, halopéridol, brompéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone, aripiprazole, palipéridone, loxapine, lithium et métoclopramide.
- Médicaments utilisés pour traiter l'infection à VIH et le sida tels qu'indinavir, ritonavir, saquinavir et delavirdine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'anxiété tels qu'alprazolam et midazolam.
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques tels que félodipine, digoxine, disopyramide, quinidine, propranolol, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, ivabradine, vérapamil et diltiazem.
- Médicaments utilisés pour traiter des problèmes d'estomac tels que cimétidine et oméprazole.
- Médicaments, appelés *corticostéroïdes*, utilisés pour traiter l'inflammation tels que prednisolone et dexaméthasone.
- Médicaments utilisés pour obtenir une suppression du système immunitaire tels que cyclosporine, évérolimus, tacrolimus et sirolimus.
- Médicaments utilisés pour traiter des problèmes respiratoires tels que théophylline et aminophylline.
- Diurétiques tels qu'hydrochlorothiazide et furosémide.
- Relaxants musculaires tels qu'oxybutynine, dantrolène et pancuronium.
- Terfénadine, un médicament utilisé pour traiter les allergies
- Acétazolamide, un médicament utilisé pour traiter le glaucome
- Aprépitant, un médicament utilisé pour prévenir les nausées et vomissements
- Danazol, un médicament utilisé pour traiter l'endométriose et d'autres maladies
- Isotrétinoïne, un médicament utilisé pour traiter des maladies de la peau comme l'acné
- Lévothyroxine, un médicament utilisé pour traiter des problèmes de thyroïde
- Tadalafil, un médicament utilisé pour traiter la dysfonction érectile
- Contraceptifs hormonaux comprenant des œstrogènes et des progestatifs
- Millepertuis, un médicament à base de plante médicinale utilisé pour traiter la dépression

- Vitamine B-3 telle que nicotinamide et niacinamide.
- Alcool.
- Jus de pamplemousse.

Comment prendre Auro-Carbamazépine :

- Prenez toujours Auro-Carbamazépine 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 Auro-Carbamazépine 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.
- Auro-Carbamazépine devraient être pris en 2 à 4 doses fractionnées par jour, avec les repas quand cela est possible.
- Ne consommez pas d'alcool durant le traitement par Auro-Carbamazépine.
- Ne consommez pas de pamplemousse ni de jus de pamplemousse, car l'effet d'Auro-Carbamazépine pourrait s'en trouver amplifié. D'autres jus de fruits, tels que le jus d'orange ou de pomme, n'ont pas cet effet.

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.

- **Névralgie du trijumeau :**
  Adultes
  Dose initiale : 100 mg, 2 fois par jour.
  Dose habituelle : 200 à 800 mg par jour, en plusieurs prises.
  Dose maximale : 1200 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 : 1600 mg par jour, en plusieurs prises.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Auro-Carbamazépine, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764- 7669), 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.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'Auro-Carbamazépine :

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

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

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

corps et la figure;

- vomissements, nausées, perte d'appétit, constipation, diarrhée, douleurs abdominales;
- étourdissements, somnolence, agitation, fatigue;
- gain de poids;
- douleurs articulaires ou musculaires;
- chute provoquée par des étourdissements, de la somnolence, une basse pression ou une confusion mentale;

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/Effets secondaires/Symptômes	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Très bien			
Manque de globules blancs : fièvre, mal de gorge, éruption cutanée, ulcères dans la bouche, enflure des ganglions ou résistance moindre aux infections.	√		
Pensées ou comportements suicidaires : pensées, plans et actions ayant pour but de vous faire du mal ou de vous enlever la vie		√	
Commun			
Œdème : Swelling unique des ankles, des jambes ou des pieds	√		
Rare			
Hallucinations : voir ou entendre des choses irréelles.	√		
Hypertension ou hypotension : étourdissements, évanouissement, sensations ébrieuses	√		
Lupus érythémateux aigu disséminé : formation de plaques rouges, principalement sur le visage, pouvant s'accompagner de fatigue, de fièvre, de nausées ou d'une perte d'appétit.	√		
Très rare			
Œdème angioneurotique et réaction allergique grave : enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, malaise ou sensation d'oppression dans la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience.			√
Dépression médullaire (absence de toutes les cellules sanguines) : fatigue, maux de tête, essoufflement à l'effort, étourdissements, pâleur, infections fréquentes entraînant fièvre, frissons, maux de gorge ou aphtes, saignements ou	√		

Fréquence/Effets secondaires/Symptômes	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ecchymoses plus fréquents que la normale, saignements de nez.			
Collapsus circulatoire : le corps est incapable d'irriguer correctement les organes. C'est très grave et ça peut mener à la mort.			√
Troubles de la conscience, évanouissements.		√	
Glaucome : pression/douleur dans les yeux			√
Problèmes cardiaques : fréquence cardiaque irrégulière, douleur dans la poitrine, battements cardiaques rapides ou inhabituellement lents, difficulté à respirer.	√		
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation importante des crises d'épilepsie**.**	√		
Problèmes de reins : réduction grave du débit urinaire, présence de sang dans les urines ; besoin fréquent d'uriner.	√		
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.			√
Syndrome malin des neuroleptiques : raideurs musculaires, forte fièvre, altération de la conscience, hypertension [haute pression], salivation excessive.			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur vive dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements ou perte d'appétit.	√		
Porphyrie : urines foncées, douleurs abdominales intenses, transpiration excessive, vomissements et anxiété.		√	
Réaction cutanée grave : n'importe quelle combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée qui démange, rougeur, formation de cloques ou de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation, peau qui pèle, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux ou de douleur dans certaines parties du corps, enflure des ganglions lymphatiques, douleur articulaire, hypertrophie du foie et/ou de la rate; tout problème aux poumons, aux reins, au pancréas, au			√

Fréquence/Effets secondaires/Symptômes	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
cœur, à la moelle osseuse, au thymus et au côlon.			
Thromboembolie (caillot de sang) : enflure, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe, lesquels peuvent être chauds au toucher ; possibilité d'apparition soudaine de douleur thoracique, de difficulté à respirer et de palpitations cardiaques.			√
Thrombophlébite : enflure et rougeur le long d'une veine, extrêmement sensible ou douloureuse au toucher.		√	
Inconnue			
Inflammation du côlon : diarrhée, douleurs abdominales, fièvre.		√	
Éruption médicamenteuse fixe (EMF) : plaque cutanée délimitée (rouge, démangeante ou vésiculeuse) réapparaissant au même endroit qu'une réaction précédente et pouvant laisser une marque foncée. L'utilisation répétée du médicament peut entraîner une réaction cutanée grave, plus étendue et potentiellement mortelle, appelée réaction médicamenteuse bulleuse fixe généralisée (RMDFG).		√	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopie ; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

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

Entreposage :

- Conserver entre 15 à 25 °C, à l'abri de l'humidité.
- Gardez l'Auro-Carbamazépine hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Auro-Carbamazépine :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant ces renseignements sur les médicaments à l'intention des patients en visitant le site Web de la Base de données sur les produits pharmaceutiques 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 https://auropharma.ca/, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-648-6681.

Auro Pharma Inc. a rédigé ce dépliant.

Date d'autorisation : 3 septembre 2026