

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 septembre 2017

carbamazépine

TEGRETOL 200 mg comprimé sécable

B/50 (CIP : 3400931035459)

TEGRETOL 20 mg/ml suspension buvable

Flacon de 150 ml (CIP : 3400932956395)

TEGRETOL LP 200 mg comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 3400933148744)

TEGRETOL LP 400 mg comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 3400932984312)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

| | |
|------------------------|--|
| Code ATC | N03AF01 (antiépileptiques) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | <p>« Epilepsie Chez l'adulte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit en monothérapie; - soit en association à un autre traitement antiépileptique; - traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire; - traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques. <p>Chez l'enfant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit en monothérapie; - soit en association à un autre traitement antiépileptique; - traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire; - traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques. <p>Psychiatrie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium. - Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. <p>Douleurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien. - Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|---|
| AMM | TEGRETOL 200 mg comprimé : 3 mars 1995 (procédure nationale) TEGRETOL 20 mg/ml suspension buvable : 3 mars 1995 (procédure nationale) TEGRETOL LP 200 mg et 400 mg comprimé : 29 décembre 1987 (procédure nationale) Rectificatifs le 03/06/2013 et 20 avril 2016 (cf. annexe) |
| Conditions de prescription et de délivrance | Liste II |
| Classification ATC | 2015 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AF Dérivés du carboxamide N03AF01 carbamazépine |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 9 janvier 2013, la Commission a considéré que le SMR de TEGRETOL était important dans les indications de l'AMM à l'exception de l'indication « traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte » où le SMR était modéré.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Epilepsie

Chez l'adulte:

- soit en monothérapie;
- soit en association à un autre traitement antiépileptique;
- traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire;
- traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.

Chez l'enfant:

- soit en monothérapie;
- soit en association à un autre traitement antiépileptique;
- traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire;
- traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.

Psychiatrie

- Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium.
- Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Douleurs

- Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien.
- Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles en rapport avec les indications et référencées ci-dessous:

Epilepsie :

Deux études dans l'épilepsie post AVC^{1,2}

Une étude dans l'épilepsie partielle chez l'adulte³

Troubles bipolaires :

Une étude rétrospective sur dossier de patients adultes⁴

Névrалgie du trijumeau, névrалgie du glossopharygien, douleurs neuropathiques

Une étude rétrospective sur dossiers dans la névrалgie du trijumeau⁵

Une étude prospective ouverte non comparative dans la neuropathie diabétique⁶.

Une revue Cochrane destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité de la carbamazépine dans le traitement de la douleur neuropathique chronique et fibromyalgie (10 essais cliniques randomisés versus placebo)⁷.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « Posologie et mode d'administration » « contre-indications » « mises en garde et précautions d'emploi » « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » « Grossesse et allaitement » « effets indésirables », ou « surdosage » (cf. annexe).

- Posologie et mode d'administration (section 4.2) : Ajout des doses maximales recommandées chez l'enfant et chez l'adulte, et des posologies chez les populations particulières.
- Contre-indications (section 4.3) : Contre-indication avec le télaprévir

¹ Huang Y.-H *et al.* Efficacy of phenytoin, valproic acid, carbamazepine and new antiepileptic drugs on control of late-onset post-stroke epilepsy in Taiwan. *Eur J Neurol.* 2015 ; 11:1459-68.

² Consoli D *et al.* Levetiracetam versus Carbamazepine in Patients with Late Poststroke Seizures: A Multicenter Prospective Randomized Open-Label Study (EpiC Project). *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:282–289

³ Baulac M *et al.* Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: Results of a phase III, randomized, double-blind study. *Epilepsia.* 2014; 10:1534–1543.

⁴ Chen C.-H. Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. *BMC Psychiatry.* 2012; 12:47

⁵ Di Stefano G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *The Journal of Headache and Pain.* 2014, 15:34

⁶ Saeed T. Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults: a 12-week, open-label, multicenter study

⁷ Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4.

- Mises en gardes et précaution d'emploi (section 4.4) : Majoration des risques de réactions dermatologiques sévères (nécroses épidermiques toxiques, syndromes de Stevens Johnson) chez les patients d'origine asiatique associés à la présence des allèles HLA-A*3101 HLA-B*1502, risques d'hyponatrémie, de diminution des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes chez les patients ayant une hypothyroïdie, ajout de la mention d'un arrêt progressif du traitement sur 6 mois.
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction (section 4.5) : Ajout d'interactions avec la rifabutine, les médicaments hyponatrémisants, le télaprévir, l'aprépitant, le bocéprévir, le dabigatran, la ranolazine, l'ulipristal, l'ivacaftor, l'albendazole, estrogènes et progestatifs, le posaconazole la quinine, la vémurafénib, l'atorvastatine et les autres statines et d'une interférence avec les analyses biologiques
- Grossesse et allaitement (section 4.6) : Ajout d'un paragraphe surveillance et adaptation de la posologie du traitement hormonal chez les femmes en âge de procréer, de la possibilité de survenue de troubles hépatiques chez les nouveau-nés allaités, du risque de malformations associé à une exposition à la carbamazépine administrée en polythérapie pourrait varier en fonction des autres anticonvulsivants co-administrés.
- Effets indésirables (section 4.8) : ajout des Els suivants : réactivation d'une infection au virus de l'herpès humain de type 6, colites, syndrome de DRESS, kératose lichénoïde, onychomadèse, sédation, troubles mnésiques, densité osseuse diminuée, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez les patients traités au long cours par la carbamazépine
- Surdosage (section 4.9) : Ajout des cas de rhabdomyolyse rapportés en cas d'intoxication par la carbamazépine, de l'hémodialyse qui constitue une mesure efficace de traitement du surdosage

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), les spécialités TEGRETOL LP ont fait l'objet de 350 772 prescriptions et TEGRETOL de 66 243 prescriptions.

TEGRETOL LP 200 mg comprimé pelliculé sécable a fait l'objet de 157 510 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans l'épilepsie sans précision (31%), renouvellement d'ordonnance (20%), troubles affectifs bipolaires (6%), céphalée (5%), autres affections du nerf facial (5%), névralgies et névrites (3%).

TEGRETOL LP 400 mg comprimé pelliculé sécable a fait l'objet de 193 262 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans l'épilepsie sans précision (37%), troubles affectifs bipolaires (17%), renouvellement d'ordonnance (4%), autres épilepsies (4%).

TEGRETOL 200 mg comprimé sécable a fait l'objet de 65 271 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans l'épilepsie sans précision (31%), autres affections du nerf facial (14%), renouvellement d'ordonnance (7%), affections du nerf glossopharyngien (6%), névralgie du trijumeau (6%), troubles affectifs bipolaires (8%).

TEGRETOL 20 mg/ml suspension buvable a fait l'objet de 523 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et les épilepsies généralisées (crises tonico-cloniques)^{8,9}, les troubles bipolaires¹⁰, les

⁸ National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. 2012. nice.org.uk/guidance/cg137

⁹ Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. 2014

¹⁰ Samalin L. *et al.* Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. L'Encéphale. 2015; 41: 93—102

névralgies du trijumeau et du glossopharyngien, ainsi que les douleurs neuropathiques de l'adulte^{11,12} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 janvier 2013, la place de TEGRETOL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 janvier 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Epilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, épilepsies généralisées, chez l'adulte et chez l'enfant

- ▶ Les crises épileptiques sont les symptômes d'affections très hétérogènes. Les crises prolongées peuvent engager le pronostic vital et/ou fonctionnel. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première intention des épilepsies partielles chez l'adulte et l'enfant. La carbamazépine peut être utilisée en seconde intention dans les crises généralisées tonico-cloniques en tenant compte du risque d'aggravation des absences et des myoclonies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités TEGRETOL et TEGRETOL LP reste important dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et dans le traitement des épilepsies généralisées chez l'adulte et chez l'enfant en monothérapie ou en association à d'autres traitements antiépileptiques.

5.1.2 Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium, traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

- ▶ Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et d'un traitement préventif des rechutes.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important dans la prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium et moyen dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ La carbamazépine est un traitement de seconde intention dans la prévention des récives maniaques et des épisodes maniaques du trouble bipolaire.

¹¹ National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain—pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic in adults in non-specialist settings. Clinical guideline 173. 2013. www.nice.org.uk/guidance/CG173

¹² Attal N. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*. 2010; 17: 1113–1123

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités TEGRETOL et TEGRETOL LP reste important dans la prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium et dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

5.1.3 Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien

▮ Les douleurs résultant des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien sont très intenses. Ces pathologies sont rares mais très invalidantes. Elles peuvent prendre un caractère chronique. Leur retentissement peut être important et à l'origine d'une altération marquée de la qualité de vie.

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEGRETOL et TEGRETOL LP reste important dans le traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien.

5.1.4 Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte

▮ Les douleurs neuropathiques peuvent être liées à des lésions du système nerveux périphérique (neuropathie du diabète, algies post-zostériennes, lésions nerveuses traumatiques) ou centrales (traumatismes médullaires, accidents vasculaires cérébraux, sclérose en plaques). Ces douleurs chroniques peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est à court terme est modeste et reste à évaluer dans différents types de neuropathie. Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme reste à évaluer.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ la carbamazépine n'est pas mentionnée dans les recommandations concernant les douleurs neuropathiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEGRETOL et TEGRETOL LP reste modéré dans le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).

La forme suspension buvable est plus adaptée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Lorsque l'on substitue la carbamazépine à un autre antiépileptique, réduire graduellement la dose de ce dernier.

Une monothérapie antiépileptique est recommandée chaque fois que possible. Le traitement antiépileptique doit être administré quotidiennement et de façon prolongée parfois indéfiniment. La prescription de carbamazépine nécessite une surveillance régulière. Toute modification posologique, toute substitution médicamenteuse doit s'effectuer très progressivement (voir rubrique 4.4).

L'établissement de la dose optimale de carbamazépine peut être rendu plus aisé par le dosage plasmatique, en particulier en cas de polythérapie antiépileptique.

Psychiatrie

- Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires :
400 à 800 mg/jour soit 2 à 4 comprimés à 200 mg/jour, en 2 ou 3 prises.
- Traitement des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques :
600 à 1200 mg/jour soit 3 à 6 comprimés à 200 mg/jour, en 2 ou 3 prises.

Douleurs

La posologie initiale est de 200 à 400 mg/jour, en 2 ou 3 prises.

Augmenter les doses jusqu'à suppression de la douleur. ~~Puis diminuer progressivement la dose jusqu'à la plus petite dose efficace.~~

Dose d'entretien : 10 à 20 mg/kg/jour en moyenne, à répartir en plusieurs prises au cours de la journée.

Dose maximale recommandée : la dose maximale recommandée est de 35 mg/kg/jour pour un enfant de moins de 6 ans, de 1000 mg/jour pour un enfant âgé de 6 à 15 ans et de 1200 mg/jour à partir de 16 ans.

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).

La forme suspension buvable est plus adaptée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Lorsque l'on substitue la carbamazépine à un autre antiépileptique, réduire graduellement la dose de ce dernier.

Une monothérapie antiépileptique est recommandée chaque fois que possible. Le traitement antiépileptique doit être administré quotidiennement et de façon prolongée parfois indéfiniment. La prescription de carbamazépine nécessite une surveillance régulière. Toute modification posologique, toute substitution médicamenteuse doit s'effectuer très progressivement (voir rubrique 4.4).

La dose de carbamazépine doit être adaptée aux besoins de chaque patient pour atteindre un contrôle suffisant des crises épileptiques.

L'établissement de la dose optimale de carbamazépine peut être rendu plus aisé par le dosage plasmatique, en particulier en cas de polythérapie antiépileptique.

Dans le traitement de l'épilepsie, la dose efficace nécessite généralement d'atteindre des concentrations plasmatiques totales de carbamazépine comprises entre 4 et 12 microgrammes/mL (17 à 50 micromoles/L) (voir rubrique 5.1).

Psychiatrie

- Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires :
400 à 800 mg/jour soit 2 à 4 comprimés à 200 mg/jour, en 2 ou 3 prises.
- Traitement des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques :
600 à 1200 mg/jour soit 3 à 6 comprimés à 200 mg/jour, en 2 ou 3 prises.

Douleurs

La posologie initiale est de 200 à 400 mg/jour, en 2 ou 3 prises.

Augmenter les doses jusqu'à suppression de la douleur.

Dans la névralgie du trijumeau ou du glossopharyngien, la dose maximale recommandée est de 1200 mg/jour. Lorsque la douleur est soulagée, l'arrêt progressif du traitement doit être réalisé, jusqu'à la survenue d'un nouvel épisode douloureux.

Populations spéciales

Sujet âgé

En raison de possible interactions médicamenteuses et des différences de propriétés pharmacocinétiques entre les antiépileptiques, la posologie de TEGRETOL doit être choisie avec prudence chez le sujet âgé.

Chez le sujet âgé, il est recommandé d'initier le traitement à la dose de 100 mg

• 4.3. Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire.
- ~~Hypersensibilité connue à la carbamazépine ou à l'un des excipients.~~
- Antécédents d'hypoplasie médullaire.
- Antécédents de porphyrie hépatique (ex. : porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive).
- Traitement par le saquinavir, par le voriconazole (voir rubrique 4.5).

• 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Tout patient prenant ce médicament doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme (voir Précautions d'emploi).

~~La carbamazépine n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées.~~

~~L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne la carbamazépine, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.~~

Réactions dermatologiques sévères

~~Des réactions dermatologiques sévères incluant des Nécroses Epidermiques Toxiques (TEN appelé également syndrome de Lyell) et des syndromes de Stevens Johnson (SJS) ont été rapportés très rarement avec Tégrétol. Si des signes ou symptômes évocateurs d'un SJS ou d'un TEN apparaissent, Tégrétol doit être arrêté immédiatement.~~

~~Il a été observé que la présence du HLA B1502 chez les sujets d'origine thaïlandaise ou Chinoise Han a été fortement associée au risque de réaction cutanée sévère de type SJS ou TEN lors d'un traitement par carbamazépine. Il est recommandé d'effectuer, dans la mesure du possible, une recherche de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine. Si le~~

deux fois par jour. Cette dose initiale peut être augmentée légèrement chaque jour jusqu'au soulagement de la douleur (habituellement obtenu à 200 mg 3 à 4 fois par jour).

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données concernant la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

4.3. Contre-indications

- **Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.**
- Bloc auriculo-ventriculaire.

- Antécédents d'hypoplasie médullaire.
- Antécédents de porphyrie hépatique (ex : porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive).
- Traitement par le **télaprévir**, par le voriconazole (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Tout patient prenant ce médicament doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme (voir Précautions d'emploi).

Réactions dermatologiques sévères

Des réactions dermatologiques sévères et parfois fatales incluant des Nécroses Epidermiques Toxiques (NET appelé également syndrome de Lyell) et des syndromes de Stevens Johnson (SJS) ont été rapportées très rarement avec TEGRETOL. Les patients devront être informés des signes et symptômes et devront surveiller étroitement toute réaction cutanée. Si des signes ou symptômes évocateurs d'un SJS ou d'une NET apparaissent (p.ex. éruption progressive, souvent associée à des cloques ou à des lésions des muqueuses), TEGRETOL doit être arrêté immédiatement.

Les meilleurs résultats lors de la prise en charge d'un SJS ou d'une NET sont liés

~~résultat de ce test est positif, la carbamazépine ne devrait pas être instaurée chez ces patients, à l'exception des situations où aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable.~~

~~Les patients pour lesquels la recherche de l'allèle HLA B1502 est négative ont un risque faible de développer une réaction de type SJS ou Lyell, mais ce risque ne doit pas être négligé.~~

~~Les données sont insuffisantes pour préciser si tous les sujets originaires d'Asie du sud-est présentent ce risque majoré.~~

~~Dans la population caucasienne la présence de l'allèle HLA B1502 n'a pas été associé à un risque majoré de SJS ou de Lyell.~~

à un diagnostic précoce et à un arrêt immédiat du médicament suspecté. L'arrêt précoce du médicament est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SJS ou une NET sous carbamazépine, aucun médicament contenant de la carbamazépine ne devra être réintroduit chez ce patient, et ce tout au long de sa vie.

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée (voir rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de TEGRETOL et des spécialités contenant de la carbamazépine.

L'apparition de ces réactions est estimée à 1-6 pour 10 000 nouveaux patients exposés dans les pays où la population Caucasienne est prépondérante, mais le risque dans certains pays d'Asie est estimé comme 10 fois plus important.

Pharmacogénomique

Il existe de plus en plus de données mettant en évidence le rôle des différents allèles HLA (antigène leucocytaire humain) chez les patients prédisposés aux réactions indésirables à médiation immunitaire.

Les fréquences alléliques citées ici représentent le pourcentage de chromosomes porteurs de l'allèle d'intérêt dans la population spécifiée. Ceci signifie que le pourcentage des patients porteurs d'une copie de l'allèle sur au moins un de leur deux chromosomes (c'est-à-dire la « fréquence des porteurs ») est presque deux fois plus élevé que la fréquence allélique. Ainsi, le pourcentage des patients potentiellement à risque est presque le double de la fréquence de l'allèle.

Association avec HLA-B*1502 chez les populations d'origine thaïlandaise, Chinoise Han et d'Asie du Sud-Est

Il a été observé que la présence de l'allèle HLA B*1502 chez les sujets d'origine thaïlandaise ou Chinoise Han était fortement associée au risque de réaction cutanée sévère de type SJS ou NET lors d'un traitement par la carbamazépine. La fréquence de l'allèle HLA B*1502 est autour de 8% chez les sujets d'origine thaïlandaise-et est comprise entre 2 et 12% dans la population Chinoise Han.

Il est recommandé d'effectuer, dans la mesure du possible, une recherche de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine (voir rubrique 4.2). Si le résultat de ce test est positif, la carbamazépine ne devrait pas être instaurée chez ces patients, à l'exception des situations où aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable.

Les patients pour lesquels la recherche de l'allèle HLA B*1502 est négative ont un risque faible de développer une réaction de type SJS ou Lyell, mais ce risque ne doit pas être négligé car ces réactions bien que rares peuvent toujours survenir.

Il existe des données suggérant une majoration du risque de SJS ou NET associés à la carbamazépine chez les populations asiatiques. Du fait de la fréquence de cet allèle chez les autres populations asiatiques (p.ex.-plus de 15% aux Philippines et dans certaines populations de Malaisie, jusqu'à 2 et 6% en Corée et en Inde,

respectivement), le test génétique détectant l'allèle HLA-B*1502 doit être envisagé chez ces populations à risque.

La fréquence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable dans les populations échantillonnées d'origine européenne et hispanique, certaines populations africaines, les populations natives d'Amérique et chez les japonais (<1%).

Association avec HLA-A*3101 chez les populations d'origine européenne et japonaise

Il existe des données suggérant que l'allèle HLA-A*3101 est associé à une majoration du risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine incluant SJS, NET, DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), ou PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée) ou éruption maculopapulaire (voir rubrique 4.8) chez les populations d'origine européenne et japonaise. Toutefois, les données sont insuffisantes pour recommander un dépistage de l'allèle HLA-A*3101 avant l'instauration du traitement.

La fréquence de l'allèle HLA-A*3101 varie considérablement selon les populations ethniques. L'allèle HLA-A*3101 a une fréquence de 2 à 5% dans les populations européennes et environ 10% dans la population japonaise.

La présence de l'allèle HLA-A*3101 peut augmenter le risque de réactions cutanées (généralement moins sévères) de 5,0% dans la population générale à 26,0% chez les sujets originaires du Nord de l'Europe, alors que son absence peut réduire le risque de 5,0% à 3,8 %. Si les patients d'origine européenne ou japonaise sont connus pour être positifs pour l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de la carbamazépine peut être envisagée si le bénéfice prévaut sur le risque encouru.

Syndrome DRESS

La carbamazépine peut entraîner des réactions d'hypersensibilité dont le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), hypersensibilité multi-viscérale retardée pouvant être accompagnée de fièvre, rash, vascularite, polyadénopathie, pseudo lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépatosplénomégalie, troubles de la fonction hépatique et syndrome de disparition des canaux biliaires (destruction et disparition des canaux intrahépatiques biliaires). D'autres organes peuvent également être affectés (ex : poumons, reins, pancréas, myocarde, colon) (voir rubrique 4.8).

L'existence de rares cas de réactions croisées entre la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital doit rendre prudent le remplacement de la carbamazépine par l'une ou l'autre de ces molécules.

Des réactions d'hypersensibilité croisée sont décrites entre la carbamazépine et l'oxcarbazépine.

Crises d'épilepsie

La carbamazépine n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques

| | |
|---|---|
| <p><u>Risque suicidaire</u></p> <p>Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des AEs dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la carbamazépine.</p> <p>Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être</p> | <p>qui peuvent parfois être aggravées.</p> <p>L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne la carbamazépine, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.</p> <p>Fonction hépatique</p> <p>Hémogrammes et bilans hépatiques seront réalisés avant le début du traitement, une fois par semaine le premier mois, puis devant tout signe clinique d'appel.</p> <p>Hyponatrémie</p> <p>Il est bien établi qu'une hyponatrémie peut survenir avec la carbamazépine. Chez les patients présentant une atteinte rénale préexistante avec une natrémie basse ou chez les patients traités de façon concomitante avec des médicaments hyponatrémisants (ex : les diurétiques, les médicaments associés à une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique [ADH]), la natrémie doit être mesurée avant l'initiation d'un traitement par la carbamazépine puis renouvelée environ 2 semaines après et ensuite à intervalles d'un mois durant les trois premiers mois de traitement, ou selon l'état clinique du patient. Ces facteurs de risques concernent particulièrement les patients âgés. Lorsqu'une hyponatrémie est observée, la restriction hydrique est une mesure corrective majeure si la situation clinique l'indique.</p> <p>Hypothyroïdie</p> <p>Chez les patients ayant une hypothyroïdie, la carbamazépine peut réduire les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes, via une induction enzymatique, nécessitant une augmentation de la posologie de l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Un contrôle de la fonction thyroïdienne est recommandé afin d'ajuster la posologie de l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive.</p> <p>Risque suicidaire</p> <p>Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la carbamazépine.</p> <p>Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être</p> |
|---|---|

envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Précautions d'emploi

- La carbamazépine ne doit être utilisée que sous surveillance médicale stricte.
- ~~A l'instauration du traitement on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement (voir rubrique 4.6).~~
- ~~L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par la carbamazépine (voir rubrique 4.6).~~
- Surveillance particulière en cas de glaucome, de rétention urinaire, d'affections hépatiques ou rénales, d'insuffisance cardiaque et chez les sujets âgés. La posologie de carbamazépine doit être adaptée à chaque cas.
- ~~Hémogrammes et bilans hépatiques seront réalisés avant le début du traitement, une fois par semaine le premier mois, puis devant tout signe clinique d'appel.~~
- L'administration de la carbamazépine sera interrompue en cas de manifestations cutanées allergiques, d'altération de la fonction hépatique ou de modification franche de l'hémogramme faisant craindre l'apparition d'une

envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Effets endocrinologiques

A l'instauration du traitement on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement (voir rubrique 4.6).

Surveillance des taux plasmatiques

La survenue d'effets indésirables spécifiques au SNC peut être due à un surdosage relatif ou à une variation significative des taux plasmatiques. Dans de tels cas, il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Diminution de la dose et effets du sevrage

L'arrêt brutal de la carbamazépine peut précipiter les crises, par conséquent la carbamazépine doit être arrêtée progressivement sur une période de 6 mois. Selon les cas, un traitement transitoire par un antiépileptique à effet rapide peut s'avérer nécessaire.

Interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5)

L'association de carbamazépine est déconseillée avec : aprépitant, bocéprevir, bosentan, clozapine, dabigatran, dextropropoxyphène, dronédarone, érythromycine, estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs), fentanyl, isoniazide, inhibiteurs de tyrosines kinases, ivactofor, jus de pamplemousse, lithium, miansérine, millepertuis, nimodipine, praziquantel, ranolazine, sertraline, simvastatine, télithromycine, tramadol, ulipristal, vémurafénib.

Précautions d'emploi

- La carbamazépine ne doit être utilisée que sous surveillance médicale stricte.
- Surveillance particulière en cas de glaucome, de rétention urinaire, d'affections hépatiques ou rénales, d'insuffisance cardiaque et chez les sujets âgés. La posologie de carbamazépine doit être adaptée à chaque cas.
- L'administration de la carbamazépine sera interrompue en cas de manifestations cutanées allergiques, d'altération de la fonction hépatique ou de modification franche de l'hémogramme faisant craindre l'apparition d'une

agranulocytose ou d'une aplasie médullaire (rares).

- La prise de boissons alcoolisées est formellement déconseillée, la carbamazépine risquant d'en majorer les effets.
- Le médicament ne devra pas être administré à une dose supérieure à 200 mg par jour aux enfants de moins de 3 ans et, plus généralement, à dose élevée sans une étude préalable de la tolérance individuelle.
- ~~L'arrêt brutal de la carbamazépine peut précipiter les crises. Selon les cas, un traitement transitoire par un antiépileptique à effet rapide peut s'avérer nécessaire.~~
- ~~La carbamazépine diminue l'efficacité contraceptive des estroprogestatifs et progestatifs.~~
- ~~La carbamazépine peut entraîner des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions pluriviscérales qui peuvent concerner la peau, le foie, les organes hématopoïétiques et le système lymphatique ou d'autres organes, isolément ou dans le cadre de réactions polysystémiques.~~
- Des réactions d'hypersensibilité croisée sont décrites entre la carbamazépine et l'oxcarbazépine.
- ~~L'existence de rares cas de réactions croisées entre la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital doit rendre prudent le remplacement de la carbamazépine par l'une ou l'autre de ces molécules.~~
- ~~La survenue d'effets indésirables spécifiques au SNC peut être due à un surdosage relatif ou une variation significative des taux plasmatiques. Dans de tels cas, il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).~~
- ~~La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée (voir rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de Tegrétol et des spécialités contenant de la carbamazépine.~~

• 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Saquinavir

~~Risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.~~

+ Voriconazole

Risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

agranulocytose ou d'une aplasie médullaire (rares).

- La prise de boissons alcoolisées est formellement déconseillée, la carbamazépine risquant d'en majorer les effets.
- Le médicament ne devra pas être administré à une dose supérieure à 200 mg par jour aux enfants de moins de 3 ans et, plus généralement, à dose élevée sans une étude préalable de la tolérance individuelle (voir rubrique 4.2).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments hyponatrémiants

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ + Télaprévir

Risque de diminution très importante des concentrations de télaprévir.

+ Voriconazole

Risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son

Associations déconseillées

+ **Bosentan**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.

+ **Clozapine**

Risque de majoration des effets hématologiques graves.

+ **Dextropropoxyphène**

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ **Dronédarone**

Diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.

+ **Erythromycine (voie générale)**

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

Il est possible d'utiliser d'autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant, en cas de légionellose, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence : une surveillance clinique avec contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine est alors souhaitable en milieu spécialisé.

+ **Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs)**

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par la carbamazépine.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ **Fentanyl**

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine. Préférer un autre morphinique.

+ **Isoniazide**

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Associations déconseillées

+ **Aprépitant**

Risque de diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

+ **Bocéprevir**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bocéprevir.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ **Bosentan**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.

+ **Clozapine**

Risque de majoration des effets hématologiques graves.

+ **Dabigatran**

Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ **Dextropropoxyphène**

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ **Dronédarone**

Diminution importante des concentrations de dronadérone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.

+ **Erythromycine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

Il est possible d'utiliser d'autres macrolides (sauf spiramycine) dont l'interférence au plan clinique est actuellement considérée comme minime ou nulle. Cependant, en cas de légionellose, l'érythromycine reste l'antibiotique de référence : une surveillance clinique, avec contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine, est alors souhaitable en milieu spécialisé.

+ **Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs)**

Diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par la carbamazépine.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ **Fentanyl**

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Préférer un autre morphinique.

+ **Isoniazide**

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

+ Inhibiteurs des tyrosines kinases

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Jus de Pamplemousse

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme par le jus de pamplemousse.

+ Lithium

Risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.

+ Miansérine

Risque d'inefficacité de la miansérine.

+ Millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine.

+ Nimodipine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Praziquantel

Diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation du métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Sertraline

Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur. Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par l'antidépresseur sérotoninergique et après son arrêt.

+ Simvastatine

Diminution importante des concentrations plasmatiques de simvastatine par augmentation de son métabolisme hépatique.

+ Télithromycine

Diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique

+ Inhibiteurs des tyrosines kinases

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Ivacaftor

Diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte d'efficacité.

+ Jus de pamplemousse

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme par le jus de pamplemousse.

+ Lithium

Risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.

+ Miansérine

Risque d'inefficacité de la miansérine.

+ Millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine.

+ Nimodipine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Praziquantel

Diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Ranolazine

Risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.

+ Sertraline

Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.

+ Simvastatine

Diminution importante des concentrations plasmatiques de simvastatine, par augmentation de son métabolisme hépatique.

+ Télithromycine

Diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation de son métabolisme

de la téli-thromycine par la carbamazépine.

+ Tramadol

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du tramadol.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+Acétazolamide

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de sa posologie.

+ Acide valproïque et par extrapolation, valpromide

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des ~~taux~~ plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie des deux anticonvulsivants.

+ Antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil, dihydropyridines) (voir association déconseillée pour la nimodipine)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Anticoagulants oraux

~~Diminution de l'effet anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.~~

~~Contrôle plus fréquent de l'INR.~~

~~Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral, pendant le traitement par la carbamazépine et 8 jours après son arrêt.~~

hépatique par la carbamazépine.

+ Tramadol

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du tramadol.

+ Ulipristal

Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

+ Vémurafénib

Risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ +Acétazolamide

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage.

Surveillance clinique **et, si besoin**, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de sa posologie.

+ Acide valproïque et, par extrapolation, valpromide

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des **concentrations** plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation de la posologie des deux anticonvulsivants.

+ Albendazole

Diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par la carbamazépine, avec risque de baisse de son efficacité.

Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec la carbamazépine et après son arrêt.

+ Antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil, dihydropyridines) (voir association déconseillée pour la nimodipine)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par **la carbamazépine** et après son arrêt.

+ Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) (voir association déconseillée pour la sertraline)

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par l'antidépresseur sérotoninergique et après son arrêt.

+Antiarhythmique classe IA (disopyramide, hydroquinidine, quinidine)

~~Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.~~

~~Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.~~

+Cimétidine ≥ 800 mg/j

En début de traitement, augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine par inhibition de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine, spécialement pendant les premiers jours de traitement par la cimétidine.

+ Clarithromycine, Josamycine

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique, dosage plasmatique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ Clonazépam

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques de clonazépam par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ +Antiarhythmiques classe IA (disopyramide, hydroquinidine, quinidine)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Antivitamines K

Diminution de l'effet anti vitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anti vitamine K pendant le traitement par la carbamazépine et 8 jours après son arrêt.

+ Certains antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) (voir association déconseillée pour la sertraline)

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par l'antidépresseur sérotoninergique et après son arrêt.

+ Cimétidine ≥ 800 mg/j

En début de traitement, augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine par inhibition de son métabolisme hépatique par la **cimétidine**.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine, spécialement pendant les premiers jours de traitement par la cimétidine.

+ Clarithromycine, josamycine

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique **et, si besoin**, dosage plasmatique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ Clonazépam

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques de clonazépam par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants.

+ Corticoïdes (gluco-, minéralo-) (voie générale) (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la carbamazépine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Danazol

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ Déférasirox

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox.

Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par la carbamazépine. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.

+ Digoxine

Augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et diminution de la digoxinémie.

Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+Diurétiques hypokaliémiants (thiazides et apparentés, y compris indapamide ; diurétiques de l'anse)

Risque d'hyponatrémie symptomatique

Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Doxycycline

Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.

+ Estrogènes (voie orale, transdermique et nasale) et progestatifs associés ou non à un estrogène, non contraceptifs

Diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de carbamazépine et après son arrêt.

+ Ethosuximide

Diminution des concentrations plasmatiques d'éthosuximide.

Surveillance clinique, dosage plasmatique de l'éthosuximide et augmentation éventuelle de sa posologie.

+ Felbamate

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants.

+ Corticoïdes (gluco-, minéralo-) (voie générale) (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la carbamazépine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Danazol

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, avec signes de surdosage.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ Déférasirox

Risque de diminutions des concentrations plasmatiques de déférasirox.

Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par la carbamazépine. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.

+ Digoxine

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine et diminution de la digoxinémie.

Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ Diurétiques hypokaliémiants (thiazides et apparentés, y compris indapamide ; diurétiques de l'anse)

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Doxycycline

Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.

+ Estrogènes non contraceptifs et progestatifs non contraceptifs, associés ou non à un estrogène

Diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de la carbamazépine et après son arrêt.

+ Ethosuximide

Diminution des concentrations plasmatiques d'éthosuximide.

Surveillance clinique, dosage plasmatique de l'éthosuximide et augmentation éventuelle de sa posologie.

+ Felbamate

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques de felbamate par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants.

+ Fluconazole ≥ 200 mg/j

Augmentation possible des effets indésirables de la carbamazépine.

Adapter la posologie de carbamazépine, pendant et après l'arrêt du traitement antifongique.

+ Halopéridol

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Hormones thyroïdiennes

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Hydrocortisone

Risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme); les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus)

Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines.

Réduction de la posologie après arrêt de la carbamazépine.

+ Inhibiteurs de protéases : amprénavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir (voir association contre-indiquée pour le saquinavir)

Risque de baisse de l'efficacité de l'inhibiteur de protéases par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Itraconazole

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques de felbamate par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants.

+ Fluconazole ≥ 200 mg/j

Augmentation possible des effets indésirables de la carbamazépine.

Adapter la posologie de carbamazépine, pendant et après l'arrêt du traitement antifongique.

+ Halopéridol

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Hormones thyroïdiennes

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Hydrocortisone

Risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme); les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus)

Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Inhibiteurs de protéases : amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir (voir association contre-indiquée pour le saquinavir)

Risque de baisse de l'efficacité de l'inhibiteur de protéases par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Itraconazole

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole.
Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques de l'itraconazole et adaptation éventuelle de la posologie.

+ Ivabradine

Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Lamotrigine

Risque d'augmentation des effets neurologiques (vertiges, ataxie, diplopie) de la carbamazépine lors de l'introduction de la lamotrigine.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ Méthadone

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition de syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique.

Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).

+ Métronidazole

Diminution des concentrations plasmatiques de métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la métronidazole pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Montélukast

Risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Olanzapine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques d'olanzapine et de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, et si besoin, adaptation posologique de l'olanzapine.

+ Propafénone

Diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole.
Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques de l'itraconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.

+ Ivabradine

Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Lamotrigine

Risque d'augmentation des effets neurologiques (vertiges, ataxie, diplopie) de la carbamazépine lors de l'introduction de la lamotrigine.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ Méthadone

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique.

Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).

+ Métronidazole

Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du métronidazole pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Montélukast

Risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Olanzapine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'olanzapine et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, et si besoin, adaptation posologique de l'olanzapine.

+ Posaconazole

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du posaconazole.
Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques du posaconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.

+ Propafénone

Diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Rispéridone

Risque de diminution de la fraction active de rispéridone et de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, et si besoin, adaptation posologique de la rispéridone.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine avec risque de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique par le stiripentol.

Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, de la carbamazépine associée au stiripentol et adaptation éventuelle de sa posologie.

+Théophylline (base et sels) et par extrapolation aminophylline

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+Tiagabine

Diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à un anticonvulsivant inducteur enzymatique.

+ Topiramate

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du topiramate et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et si besoin adaptation posologique du topiramate pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Viloxazine

après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Quinine

Risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la quinine pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Rispéridone

Risque de diminution de la fraction active de rispéridone et de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, et si besoin, adaptation posologique de la rispéridone.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique par le stiripentol.

Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, de la carbamazépine associée au stiripentol et adaptation éventuelle de sa posologie.

+ Théophylline et, par extrapolation, aminophylline

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Tiagabine

Diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à un anticonvulsivant inducteur enzymatique tel que la carbamazépine.

+ Topiramate

Risque de diminution des concentrations du topiramate avec risque de moindre efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique, et si besoin, adaptation posologique du topiramate pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

Baisse du seuil épiléptogène par la viloxazine, d'une part ; augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine d'autre part, avec risque de surdosage (inhibition du métabolisme de la carbamazépine).

Surveillance clinique étroite et contrôle des concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant. Si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la viloxazine et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments hyponatrémiants

Majoration du risque d'hyponatrémie.

+ Midazolam

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du midazolam par la carbamazépine.

+ Phénobarbital, et par extrapolation, primidone

Diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale.

Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ Phénytoïne, et par extrapolation, fosphénytoïne

Réduction réciproque des concentrations plasmatiques, augmentation du métabolisme sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale.

Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ Procarbazine

Augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine par la carbamazépine.

+ Rivaroxaban

Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

Associations à prendre en compte

+ Atorvastatine, lovastatine, cerivastatine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et/ou de l'efficacité de ces molécules par la carbamazépine.

Si nécessaire, adaptation de la posologie de ces molécules pendant le traitement par la carbamazépine.

+ Midazolam

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du midazolam par la carbamazépine.

+ Phénobarbital, et par extrapolation, primidone

Diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale.

Prudence **quant à** l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ Phénytoïne, et par extrapolation, fosphénytoïne

Réduction réciproque des concentrations plasmatiques (augmentation du métabolisme sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale).

Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

Afin d'éviter la survenue d'une intoxication par la phénytoïne et de concentrations infra-thérapeutiques de carbamazépine, il est recommandé d'ajuster la concentration plasmatique de phénytoïne à 13 microgrammes/mL avant d'ajouter le traitement par la carbamazépine.

Procarbazine

Augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash), par augmentation du métabolisme de la procarbazine par la carbamazépine.

+ Rifabutine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et/ou de l'efficacité de la rifabutine par la carbamazépine.

Si nécessaire, adaptation de la posologie de la rifabutine pendant le traitement par la carbamazépine.

+ Rivaroxaban

Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

- **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse

Dans l'espèce humaine, la carbamazépine entraîne un risque de malformations 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (0.5 à 1 %), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias.

L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations.

Les études concernant le développement intellectuel des enfants exposés in utero à la carbamazépine ne permettent pas de conclure mais ne semblent pas en faveur d'un effet de la carbamazépine. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces premiers résultats.

Si une grossesse est envisagée :

Cette situation est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement et d'envisager le recours à d'autres thérapeutiques.

Si la carbamazépine devait être maintenue, le bénéfice d'une supplémentation en acide folique sur les malformations décrites ci-dessus n'est pas étayé ce jour.

Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j 1 mois avant et 2 mois après la conception.

Pendant la grossesse :

Si un traitement par carbamazépine est maintenu, il conviendra d'administrer la posologie minimale efficace.

Interférences avec les analyses biologiques

La carbamazépine peut interférer avec les analyses de type HPLC (chromatographie liquide haute performance) résultant en des concentrations plasmatiques de perphénazine faussement positives.

La carbamazépine et son métabolite 10,11-époxyde peuvent interférer avec les méthodes de dosage immunologique par polarisation de fluorescence résultant en des concentrations plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques faussement positives.

4.6. Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

En raison du caractère inducteur enzymatique de la carbamazépine, le traitement par TEGRETOL peut conduire à une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Il convient de surveiller et éventuellement d'adapter la posologie du traitement hormonal ou de conseiller l'utilisation des méthodes contraceptives alternatives non-hormonales pendant le traitement par TEGRETOL (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Dans l'espèce humaine, la carbamazépine entraîne un risque de malformations 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (0,5 à 1%), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias.

L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. **Le risque de malformations associé à une exposition à la carbamazépine administrée en polythérapie pourrait varier en fonction des autres anticonvulsivants co-administrés. Il pourrait être plus important avec les associations comprenant de l'acide valproïque.**

Les études concernant le développement intellectuel des enfants exposés in utero à la carbamazépine ne permettent pas de conclure mais ne semblent pas en faveur d'un effet de la carbamazépine. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces premiers résultats.

Si une grossesse est envisagée :

Cette situation est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement et d'envisager le recours à d'autres thérapeutiques.

Si la carbamazépine devait être maintenue, le bénéfice d'une supplémentation en acide folique sur les malformations décrites ci-dessus n'est pas étayé ce jour.

Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j 1 mois avant et 2 mois après la conception.

Pendant la grossesse :

Si un traitement par carbamazépine est maintenu, il conviendra d'administrer la posologie minimale efficace.

Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement :

Les inducteurs enzymatiques peuvent parfois provoquer chez le nouveau-né de mère traitée :

- un syndrome hémorragique survenant dans les 24 premières heures de vie. Une prévention par vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et l'administration de vitamine K1 par voie parentérale (IM ou IV) à la naissance chez le nouveau né semblent efficaces.
- des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, qu'une supplémentation de la mère en vitamine D au cours du 3^{ème} trimestre semble pouvoir prévenir.

Chez le nouveau né :

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau né.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé en raison du passage non négligeable de la carbamazépine dans le lait maternel.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques d'étourdissement, somnolence, vertiges, ataxie, troubles de l'accommodation et diplopie, attachés à l'emploi de la carbamazépine.

4.8. Effets indésirables

Dans les situations particulières, comme l'instauration du traitement par carbamazépine, une dose initiale trop élevée ou chez les personnes âgées, certains types d'effets indésirables surviennent fréquemment ou très fréquemment tels que des effets indésirables spécifiques au SNC (vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, troubles de l'accommodation, confusion, agitation), gastro-intestinaux (nausées, vomissement, diarrhée, constipation, anorexie, sécheresse de la bouche) ainsi que des réactions allergiques cutanées.

Ces manifestations doses-dépendantes s'atténuent habituellement en quelques jours, soit spontanément, soit après une diminution posologique transitoire.

~~Estimation d'incidence : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$ et $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$.~~

Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement :

Les inducteurs enzymatiques peuvent parfois provoquer chez le nouveau-né de mère traitée :

- un syndrome hémorragique survenant dans les 24 premières heures de vie. Une prévention par vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et l'administration de vitamine K1 par voie parentérale (IM ou IV) à la naissance chez le nouveau-né semblent efficaces.
- des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, qu'une supplémentation de la mère en vitamine D au cours du 3^{ème} trimestre semble pouvoir prévenir.

Chez le nouveau-né :

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé en raison du passage non négligeable de la carbamazépine dans le lait maternel **et de la possibilité de survenue de troubles hépatiques chez les nouveau-nés allaités.**

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques **liés aux crises d'épilepsie, ainsi qu'aux effets indésirables suivants : étourdissement**, somnolence, vertiges, ataxie, troubles de l'accommodation, diplopie **et vision trouble, associés** à l'emploi de la carbamazépine.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les situations particulières, comme l'instauration du traitement par carbamazépine, une dose initiale trop élevée ou chez les personnes âgées, certains types d'effets indésirables surviennent fréquemment ou très fréquemment tels que des effets indésirables spécifiques au SNC (vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, troubles de l'accommodation, confusion, agitation), gastro-intestinaux (nausées, vomissement, diarrhée, constipation, anorexie, sécheresse de la bouche) ainsi que des réactions allergiques cutanées.

Ces manifestations doses-dépendantes s'atténuent habituellement en quelques jours, soit spontanément, soit après une diminution posologique transitoire.

Les effets graves intéressant les systèmes hématologique, hépatique, dermatologique, cardiovasculaire (voir rubrique 4.9) ainsi que les réactions

Effets sur le SNC

Effets neurologiques

- Très fréquent : vertiges, ataxie, somnolence, fatigue.
- Fréquent : céphalées, diplopie, troubles de l'accommodation (ex. vision floue).
- Peu fréquent : tremblements, mouvements anormaux (dystonie, dyskinésies bucco faciales) ; nystagmus.
- Rare : troubles oculomoteurs, troubles de la parole (ex. dysarthrie, troubles de l'élocution).
- Très rare : syndrome malin des neuroleptiques.

Effets psychiatriques

- Rare : agitation, confusion.

Effets cutanés

- Très fréquent : réactions cutanées allergiques, urticaire parfois sévère.
- Peu fréquent : dermatite exfoliatrice et érythrodermie.
- Rare : syndrome lupique, prurit.
- Très rare : syndrome de Stevens-Johnson*, syndrome de Lyell*, photosensibilité, érythème polymorphe, purpura, chute des cheveux, pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4).

* Dans certains pays asiatiques, ce syndrome a été rapporté comme rare (voir rubrique 4.4).

Effets hématologiques

- Très fréquent : leucopénie.
- Fréquent : thrombocytopénie, hyperéosinophilie.
- Rare : hyperleucocytose, polyadénopathie, carence en acide folique.
- Très rare : agranulocytose, anémie hémolytique, crise de porphyrie et aplasie médullaire, pancytopénie, anémie, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive.

Effets hépatiques

- Très fréquent : augmentation isolée de la gammaglutamyltranspeptidase (liée au caractère inducteur enzymatique hépatique de la carbamazépine), cette augmentation est en général sans signification clinique.
- Fréquent : élévation des phosphatases alcalines.
- Peu fréquent : élévation des transaminases
- Rare : hépatites.
- Exceptionnels cas de syndrome de disparition des voies biliaires.

Effets gastro-intestinaux

- Très fréquent : nausées, vomissements.
- Fréquent : sécheresse de la bouche.
- Peu fréquent : diarrhée, constipation.

d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables issus des essais cliniques et de notifications spontanées

Les effets indésirables issus des essais cliniques (Tableau 1) sont listés selon la terminologie MedDRA par classes de systèmes d'organes. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont rangés par fréquence, du plus fréquent au moins fréquent. A l'intérieur de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les catégories de fréquence sont basées sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1. Effets indésirables issus des études cliniques et de notifications spontanées

| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
|--|--|
| Très fréquent : | leucopénie. |
| Fréquent : | thrombocytopénie, hyperéosinophilie. |
| Rare : | hyperleucocytose, polyadénopathie. |
| Très rare : | agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, anémie aplasique, anémie, anémie mégaloblastique, anémie hémolytique. |
| Affections du système immunitaire | |
| Rare : | réactions d'hypersensibilité* retardée multi-systémiques (syndrome DRESS) avec fièvre, éruption cutanée, conjonctivites, vascularite, polyadénopathies, pseudo lymphome, arthralgie, leucopénie, hyperéosinophilie, hépatosplénomégalie, hépatite pouvant être sévère et syndrome de disparition des canaux biliaires peuvent être associées dans le cadre de ce syndrome. De façon exceptionnelle, l'atteinte multi-systémique peut |

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Rare : douleurs abdominales ; ● Très rare : glossite, stomatite, pancréatite. <p>Réactions d'hypersensibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rare : réactions d'hypersensibilité multi-systémiques avec fièvre, éruption cutanée, conjonctivites, vascularite, polyadénopathies, pseudo lymphome, arthralgie, leucopénie, hyperéosinophilie, hépatosplénomégalie et hépatite pouvant être sévère et syndrome de disparition des canaux biliaires peuvent être associés dans le cadre de ce syndrome. ● De façon exceptionnelle, l'atteinte multi-systémique peut concerner le rein, le pancréas, le poumon, le colon, le myocarde. L'existence de rares cas de réactions croisées entre la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et l'oxcarbazépine doit rendre prudent le remplacement de la carbamazépine par l'une ou l'autre de ces molécules. ● Très rare : méningite aseptique, syndrome lupique, réaction anaphylactique et œdème de Quinke. <p>Effets cardio-vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rare : troubles de la conduction, hypertension ou hypotension artérielle, accidents thromboemboliques. ● Très rare : bradycardie, arythmies, bloc auriculo-ventriculaire avec ou sans syncope, tachycardie, embolie pulmonaire. <p>Effets endocriniens et métaboliques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fréquent : prise de poids, hypo natrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. ● Très rare : diminution du taux de T3 et T4. <p>Effets génito-urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Très rare : rétention urinaire, insuffisance rénale, néphrite interstitielle, trouble de la fonction rénale (protéinurie, élévation de la créatinine) pouvant entrer ou non dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité. <p>Effets sur les organes des sens</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Très rare : dysgueusies, troubles de l'audition (hypoacousie ou hyperacousie, acouphènes), conjonctivites. <p>Effets ostéo-musculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Très rare : arthralgie, myalgies, crampes, trouble du métabolisme osseux pouvant être à l'origine d'une ostéomalacie. <p>Les effets graves intéressant les systèmes hématologique, hépatique, dermatologique, cardiovasculaire (voir rubrique 4.9) ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.</p> <p>Population pédiatrique</p> | <p>concerner le rein, le pancréas, le poumon, le colon, le myocarde. L'existence de rares cas de réactions croisées entre la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et l'oxcarbazépine doit rendre prudent le remplacement de la carbamazépine par l'une ou l'autre de ces molécules.</p> <p>Très rare : réaction anaphylactique, angio-œdème, hypogammaglobulinémie.</p> <p>Affections endocriniennes</p> <p>Fréquent : œdème, rétention liquidienne, prise de poids, hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.</p> <p>Très rare : galactorrhée, gynécomastie.</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition</p> <p>Rare : carence en acide folique, appétit diminué.</p> <p>Très rare : porphyries aiguës (porphyrie aiguë intermittente et porphyrie variegata), porphyries non aiguës (porphyrie cutanée tardive).</p> <p>Affections psychiatriques</p> <p>Rare : agitation, confusion.</p> <p>Affections du système nerveux</p> <p>Très fréquent : ataxie, vertiges, somnolence.</p> <p>Fréquent : diplopie, céphalées.</p> <p>Peu fréquent : mouvements anormaux (ex : tremblements, dystonie, dyskinésies), nystagmus.</p> <p>Rare : troubles oculomoteurs, troubles de la parole (ex : dysarthrie, troubles de</p> |
|--|--|

| | |
|---|--|
| | l'élocution). |
| Très rare : | syndrome malin des neuroleptiques, méningite aseptique, dysgueusies. |
| Affections oculaires | |
| Fréquent : | troubles de l'accommodation (ex : vision trouble). |
| Très rare : | conjonctivite. |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | |
| Très rare : | troubles de l'audition (hypoacousie ou hyperacousie, acouphènes). |
| Affections cardiaques | |
| Rare : | troubles de la conduction. |
| Très rare : | arythmies, bloc auriculo-ventriculaire avec ou sans syncope, bradycardie, tachycardie. |
| Affections vasculaires | |
| Rare : | hypertension ou hypotension artérielle, accidents thromboemboliques. |
| Très rare : | embolies (ex : embolie pulmonaire). |
| Affections gastro-intestinales | |
| Très fréquent : | vomissements, nausées. |
| Fréquent : | sécheresse de la bouche. |
| Peu fréquent : | diarrhées, constipation. |
| Rare : | douleurs abdominales. |
| Très rare : | pancréatite, glossite, stomatite. |
| Affections hépatobiliaires | |
| Rare : | hépatites, exceptionnels cas de syndrome de disparition des canaux biliaires. |

| | |
|--|---|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Très fréquent : | urticaire parfois sévère, réactions cutanées allergiques. |
| Peu fréquent : | dermatite exfoliatrice. |
| Rare : | syndrome lupique, prurit. |
| Très rare : | syndrome de Stevens-Johnson*, syndrome de Lyell*, photosensibilité, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura, alopecie, pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4). |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | |
| Très rare : | trouble du métabolisme osseux (diminution des concentrations de calcium plasmatique et de 25-hydroxy-cholécalférol sanguin) pouvant être à l'origine d'ostéomalacie/ostéoporose, arthralgie, myalgies, crampes. |
| Affections du rein et des voies urinaires | |
| Très rare : | néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale, trouble de la fonction rénale (protéinurie, élévation de la créatinine pouvant entrer ou non dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité*), rétention urinaire. |
| Affections des organes de reproduction et du sein | |
| Très rare : | dysfonction sexuelle/dysfonction érectile. |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| Très fréquent : | fatigue. |
| Investigations | |
| Très fréquent : | augmentation isolée de la |

| | |
|----------------|--|
| | gammaglutamyltranpeptidase (liée au caractère inducteur enzymatique hépatique de la carbamazépine), cette augmentation est en général sans signification clinique. |
| Fréquent : | élévation des phosphatases alcalines. |
| Peu fréquent : | élévation des transaminases. |
| Très rare : | diminution du taux de T3 et T4. |

* Il existe de plus en plus de preuves mettant en évidence l'association de marqueurs génétiques et l'apparition d'effets indésirables cutanés tels que SJS, NET, DRESS, PEAG et éruption maculopapulaire.

Chez les patients japonais et d'Europe du Nord, ces réactions ont été rapportées comme associées à la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A*3101. Un autre marqueur, HLA-B*1502 a montré qu'il était fortement associé au SJS et NET chez les patients d'origine Chinoise Han, thaïlandaise et de l'Asie du Sud-Est (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Effets indésirables supplémentaires issus de notifications spontanées (fréquence indéterminée)

Infections et infestations

Réactivation d'une infection au virus de l'herpès humain de type 6.

Affections du système nerveux

Sédation, troubles mnésiques.

Affections gastro-intestinales

Colite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Kératose lichénoïde, onychomadèse.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Il a été rapporté des cas de diminution de la densité osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez les patients traités au long cours par la carbamazépine. Le mécanisme des effets osseux n'a pas été élucidé à ce jour.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du

médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

• 4.9. Surdosage

Le dosage plasmatique permet de confirmer l'intoxication par la carbamazépine mais les taux ne sont pas toujours corrélés à la gravité de l'intoxication.

Les signes et symptômes de surdosage sont habituellement neuromusculaires, cardiovasculaires et respiratoires.

Effets sur le système nerveux central

Troubles de la conscience pouvant évoluer à bas bruit et conduire à un coma profond, convulsions, dyskinésies et dystonies, signes anticholinergiques. L'intoxication peut se compliquer, dans les cas sévères, par une dépression respiratoire.

Effets cardio-vasculaires

Tachycardie, bradycardie, hypotension, modifications de l'électrocardiogramme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra ventriculaire, allongement du QT), pouvant conduire à collapsus, une défaillance et un arrêt cardiaque.

Anomalies biologiques

Principalement hypokaliémie, hypo natrémie, acidose métabolique.

Prise en charge

Il n'y a pas de traitement antidote spécifique. Les mesures thérapeutiques doivent être adaptées à l'état clinique du patient.

Le traitement d'une intoxication grave doit être assuré dans une unité de soins intensifs avec surveillance du niveau de conscience, des paramètres cardiovasculaires (monitoring cardiaque), des signaux vitaux et correction des désordres électrolytiques.

Recommandations particulières

La durée de la surveillance doit prendre en compte la possibilité d'une apparition tardive des symptômes ou d'une ré-aggravation secondaire en raison d'une absorption retardée, ce risque étant majoré pour les formes à libération prolongée. L'évacuation digestive, qui ne sera pas conseillée de façon systématique, prendra cependant en compte, pour son délai de mise en œuvre, ce retard à l'absorption ; de même, l'utilisation de charbon activé per os, pourra être répétée, dans la limite du respect de leurs contre-indications.

suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet <http://www.ansm.sante.fr> : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Le dosage plasmatique permet de confirmer l'intoxication par la carbamazépine mais les taux ne sont pas toujours corrélés à la gravité de l'intoxication.

Les signes et symptômes de surdosage sont habituellement neuromusculaires, cardiovasculaires et respiratoires, **ou peuvent correspondre aux effets indésirables mentionnés en rubrique 4.8.**

Effets sur le système nerveux central

Troubles de la conscience pouvant évoluer à bas bruit et conduire à un coma profond, convulsions, dyskinésies et dystonies, signes anticholinergiques. L'intoxication peut se compliquer, dans les cas sévères, par une dépression respiratoire.

Effets cardiovasculaires

Tachycardie, bradycardie, hypotension, modifications de l'électrocardiogramme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire, allongement du QT), pouvant conduire à **un** collapsus, une défaillance et un arrêt cardiaque.

Effets musculo-squelettiques

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors d'une intoxication par la carbamazépine.

Anomalies biologiques

Principalement hypokaliémie, hyponatrémie, acidose métabolique.

Prise en charge

Il n'y a pas de traitement antidote spécifique. Les mesures thérapeutiques doivent être adaptées à l'état clinique du patient.

Le traitement d'une intoxication grave doit être assuré dans une unité de soins intensifs avec surveillance du niveau de conscience, des paramètres cardiovasculaires (monitoring cardiaque), des signes vitaux et correction des désordres électrolytiques.

Recommandations particulières

L'hémodialyse constitue une mesure efficace de traitement du surdosage de carbamazépine.

La durée de la surveillance doit prendre en compte la possibilité d'une apparition tardive des symptômes ou d'une ré-aggravation secondaire en raison d'une absorption retardée, ce risque étant majoré pour les formes à libération prolongée. L'évacuation digestive, qui ne sera pas conseillée de façon systématique, prendra cependant en compte, pour son délai de mise en œuvre, ce retard à l'absorption ; de même, l'utilisation de charbon activé per os, pourra être répétée, dans la limite

- **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

- **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique :

ANTIÉPILEPTIQUE

Code ATC : N03AF01

Mécanisme d'action

La carbamazépine agit principalement sur les canaux sodiques voltage dépendant ; les autres mécanismes d'action étant partiellement élucidés.

Par ailleurs, la diminution de la libération du glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent essentiellement expliquer les effets antiépileptiques.

Les propriétés antimaniaques de la carbamazépine semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline.

- **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures après administration de la suspension buvable.

Le taux de liaison de la carbamazépine aux protéines plasmatiques est de 70 à 80 %.

~~La quasi-totalité de la substance active est métabolisée par le foie. Le principal métabolite est le 10-11-epoxycarbamazépine, pharmacologiquement actif. Le cytochrome P450 3A4 a été identifié comme le principal enzyme responsable de la formation de ce métabolite.~~

~~La carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique et donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses.~~

~~En monothérapie, la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 16 à 24 heures en moyenne. Chez des patients recevant en même temps d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques, la durée de la demi-vie de la carbamazépine peut être abaissée.~~

~~2 % de la dose de carbamazépine sont éliminés dans l'urine sous forme inchangée.~~

L'activité est généralement observée pour des concentrations plasmatiques à l'équilibre (soit au bout d'une semaine de traitement) de 4 à 12 µg/ml (soit 17 à 50 µmol/l), et les réactions toxiques surviennent pour des concentrations supérieures à 15 µg/ml.

La substance active traverse le placenta. En outre, pendant la grossesse, la

du respect de leurs contre-indications.

- **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

- **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : ANTIÉPILEPTIQUE, dérivé du carboxamide, code ATC : N03AF01

Dérivé de la dibenzazépine.

Mécanisme d'action

La carbamazépine agit principalement sur les canaux sodiques voltage dépendant ; les autres mécanismes d'action étant partiellement élucidés.

Par ailleurs, la diminution de la libération du glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent essentiellement expliquer les effets antiépileptiques.

Les propriétés antimaniaques de la carbamazépine semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline.

- **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Absorption

La carbamazépine est pratiquement complètement absorbée après administration sous forme de comprimés.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 12 heures après administration **d'une dose unique sous forme de comprimés.**

Distribution

Le taux de liaison de la carbamazépine aux protéines plasmatiques est de 70 à 80%.

L'activité est généralement observée pour des concentrations plasmatiques à l'équilibre (soit au bout d'une semaine de traitement) de 4 à 12 microgrammes/mL (soit 17 à 50 micromoles/L), et les réactions toxiques surviennent pour des concentrations supérieures à 15 microgrammes/mL.

La substance active traverse le placenta. En outre, pendant la grossesse, la

fraction libre est augmentée.

La substance active passe aussi dans le lait maternel, où elle est deux fois moins concentrée.

- **5.3. Données de sécurité préclinique**

- **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

- **6.1. Liste des excipients**

- **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

- **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

- **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à l'abri de l'humidité.

- **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée en PVC/PE/PVDC/Alu

- **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

fraction libre est augmentée.

La substance active passe aussi dans le lait maternel, où elle est deux fois moins concentrée.

Métabolisme

La quasi-totalité de la substance active est métabolisée par le foie. Le principal métabolite est le 10,11-époxy-carbamazépine, pharmacologiquement actif. Le cytochrome P450 3A4 a été identifié comme la principale enzyme responsable de la formation de ce métabolite.

La carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique et donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses.

Elimination

En monothérapie, la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 16 à 24 heures en moyenne. Chez des patients recevant en même temps d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques, la durée de la demi-vie de la carbamazépine peut être abaissée. 2 % de la dose de carbamazépine sont éliminés dans l'urine sous forme inchangée.

- **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique ou répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Cependant les résultats des études chez l'animal sont insuffisants pour exclure un effet tératogène de la carbamazépine.

Toxicité de la reproduction

D'après les preuves cumulées issues des différentes études réalisées chez la Souris, le Rat et le Lapin, le potentiel tératogène de la carbamazépine est faible ou nul aux posologies utilisées chez l'Homme. Toutefois, les résultats des études chez l'animal ne permettent pas d'exclure totalement un effet tératogène de la carbamazépine. Dans une étude de la reproduction chez le Rat, il a été observé une diminution de la prise de poids chez les petits des mères traitées à la dose de 192 mg/kg/j.

- **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

- **6.1. Liste des excipients**

• Silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, carmellose sodique, stéarate de magnésium.

- **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

- **6.3. Durée de conservation**

2 ans

- **6.4. Précautions particulières de conservation**

• A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

• A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

- **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Pharma S.A.S.

2 et 4, rue Lionel Terray

~~B.P. 308~~

92500 RUEIL-MALMAISON

- **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

310 354.5 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Alu)

- **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

~~Sans objet.~~

- **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

~~Sans objet.~~

- **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

- **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée (Aluminium - PVC) de 10 comprimés

- **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

- **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

NOVARTIS PHARMA SAS

2-4 RUE LIONEL TERRAY

92500 RUEIL-MALMAISON

- **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

310 354-5 ou 34009 310 354 5 9 : 50 comprimés sous plaquettes

(PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

03/03/1995 – 28/02/2012

- **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

20/04/2016

- **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)

50 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)

60 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)

100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

331 487-4 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)

330 700-6 : 50 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)

329 841-9 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)

329 842-5 : 100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

~~Sans objet.~~

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

~~Sans objet.~~

- l'espacement des prises.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, dispersion aqueuse d'éthylcellulose, cellulose microcristalline (Avicel PH 102), dispersion de polyacrylate à 30 pour cent (Eudragit NE 30 D), stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, talc.

Pelliculage: hypromellose, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Crémophor RH 40), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), talc, dioxyde de titane (E171).

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

50 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

60 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 331 487-4 ou 34009 331 487 4 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

- 330 700-6 ou 34009 330 700 6 9: 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

- 329 841-9 ou 34009 329 841 9 0 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

- 329 842-5 ou 34009 329 842 5 1: 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

29/12/1987 – 28/12/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20/04/2016

TEGRETOL L.P. 400 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée.

Ce tableau ne comprend que les paragraphes modifiés et différents de ceux du RCP de TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable et de TEGRETOL L.P. 200 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

| Annexe I RCP - 7 mars 2011 | Annexe I RCP – 20 avril 2016 |
|--|--|
| <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Carbamazépine 400,00 mg</p> <p>Silice colloïdale anhydre 7,00 mg</p> <p>Dispersion aqueuse d'éthylcellulose (Aquacoat ECD 30) 20,00 mg</p> <p>Cellulose microcristalline (Avicel pH 102) 60,00 mg</p> <p>Dispersion de polyacrylate à 30 pour cent (Eudragit NE 30 D) 30,00 mg</p> <p>Stéarate de magnésium 3,00 mg</p> <p>Croscarmellose sodique 50,00 mg</p> <p>Talc 20,00 mg</p> <p>Pour un noyau de 590,00 mg</p> <p>Hypromellose 9,40 mg</p> <p>Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (crémophor RH 40) 0,40 mg</p> <p>Oxyde de fer jaune (E 172) 0,30 mg</p> <p>Oxyde de fer rouge (E 172) 0,10 mg</p> <p>Talc 8,40 mg</p> <p>Dioxyde de titane (E 171) 1,30 mg</p> <p>Pour un comprimé pelliculé sécable à libération prolongée de 640,00 mg</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>329 843-1 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)</p> <p>329 844-8 : 50 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)</p> <p>329 845-4 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PE/PVDC/Alu)</p> | <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Carbamazépine 400 mg</p> <p>Pour un comprimé pelliculé sécable à libération prolongée.</p> <p>Excipients à effet notoire: huile de ricin.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <ul style="list-style-type: none"> • 329 843-1 ou 34009 329 843 1 2 :30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium). • 329 844-8 ou 34009 329 844 8 0 :50 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium). • 329 845-4 ou 34009 329 845 4 1 :60 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PE/PVDC/Aluminium). |

| | |
|---------|----------|
| 300 mg | 15,00 ml |
| 400 mg | 20,00 ml |
| 500 mg | 25,00 ml |
| 600 mg | 30,00 ml |
| 700 mg | 35,00 ml |
| 800 mg | 40,00 ml |
| 900 mg | 45,00 ml |
| 1000 mg | 50,00 ml |

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

~~La suspension buvable doit être administrée à l'aide de la seringue pour administration orale fournie et selon les recommandations décrites au chapitre 4.2 Posologie et mode d'administration.~~

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

315 244-3 : 100 ml en flacon (verre brun) + seringue pour administration orale
 329 563-9 : 150 ml en flacon (verre brun) + seringue pour administration orale
 329 564-5 : 200 ml en flacon (verre brun) + seringue pour administration orale

| | |
|---------|----------|
| 400 mg | 20,00 mL |
| 500 mg | 25,00 mL |
| 600 mg | 30,00 mL |
| 700 mg | 35,00 mL |
| 800 mg | 40,00 mL |
| 900 mg | 45,00 mL |
| 1000 mg | 50,00 mL |
| 1200 mg | 60,00 mL |

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Excipients à effet notable

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 315 244-3 ou 34009 315 244 3 4 :100 ml en flacon (verre brun) + seringue pour administration orale
- 329 563-9 ou 34009 329 563 9 5 :150 ml en flacon (verre brun) + seringue pour administration orale
- 329 564-5 ou 34009 329 564 5 6 :200 ml en flacon (verre brun) + seringue pour administration orale