ANSM - Mis à jour le : 14/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TEGRETOL L.P. 200 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Carbamazépine..... 200 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable à libération prolongée.

Excipient à effet notoire : hydroxystéarate de macrogolglycérol (0,22 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Epilepsies

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes susceptibles de procréer

Des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées chez les *enfants et adolescents* de sexe féminin et les femmes susceptibles de procréer. La nécessité du traitement par carbamazépine dans ces populations doit être réévaluée au moins une fois par an (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Posologie

Posologie strictement individuelle selon la réponse clinique, à administrer en 2 ou 3 prises dans la journée.

Les comprimés de TEGRETOL L.P. 200 mg et 400 mg à libération prolongée sont sécables. Le choix du dosage sera fait en fonction de la posologie prescrite.

Une recherche des allèles HLA-B*1502 et HLA-A*3101 devrait être effectuée autant que possible avant instauration d'un traitement par la carbamazépine chez certains patients (voir rubrique 4.4).

Une recherche de l'allèle HLA B*1502 devrait être effectuée autant que possible avant instauration d'un traitement par carbamazépine chez les sujets d'origines Thaïlandaise ou chinoise Han car cet allèle prédit fortement le risque grave de syndromes de Steven Johnson associé à la carbamazépine (voir rubrique 4.4).

Epilepsies

La sécabilité des comprimés à libération prolongée dosés à 200 mg permet une mise en place du traitement très progressive, par paliers de 2 à 5 jours, de façon à atteindre la dose optimale en 2 semaines environ.

Chez l'adulte

10 à 15 mg/kg/jour en moyenne, en 2 ou 3 prises.

Population pédiatrique

Pour les enfants âgés de 4 ans ou moins, la dose initiale est de 20 à 60 mg/jour en augmentant la dose de 20 à 60 mg tous les 2 jours.

Pour les enfants âgés de plus de 4 ans, la dose initiale peut être de 100 mg/jour en augmentant la dose de 100 mg toutes les semaines.

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.

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 :

1 à 2 comprimés à libération prolongée dosé à 200 mg, 2 fois par jour, soit 400 à 800 mg/jour en moyenne.

- Traitement des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques :

1,5 à 3 comprimés à libération prolongée dosé à 200 mg, 2 fois par jour, soit 600 à 1200 mg/jour.

Douleurs

La posologie initiale est de 200 à 400 mg/jour, en 2 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

Sujets âgés (65 ans ou plus)

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 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). La dose doit ensuite être progressivement réduite à une dose d'entretien la plus faible possible.

Insuffisance rénale/insuffiance hépatique

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

Mode d'administration

Avaler les comprimés, pendant ou après le repas, avec un peu d'eau.

Ne pas les croquer, ni les écraser.

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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Bloc auriculo-ventriculaire.
- Antécédents d'hypoplasie médullaire.
- Antécédents de porphyrie hépatique (ex : porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive).
- Traitement par le cobicistat, le dasabuvir, le délamanid, l'association grazoprevir + elbasvir, l'isavuconazole, le lédipasvir, la lurasidone, la midostaurine, l'association ombitasvir + paritaprévir, la rilpivirine, le sofosbuvir, le velpatasvir, 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'un mal de gorge, d'autres infections, d'éruption cutanée, d'ulcérations buccales, d'apparition spontanée d'ecchymoses, de purpura ou de pétéchies, de nausées, d'ictère et d'hépatomégalie, 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'un 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 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.

D'autres réactions cutanées sévères, y compris une éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée (GBFDE) et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont également été rapportées avec TEGRETOL. La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aigüe 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.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type I (hypersensibilité immédiate), y compris rash, prurit, urticaire, angio-œdème et anaphylaxie, ont été rapportées avec la carbamazépine.

La carbamazépine peut également entraîner un 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).

Chez les patients présentant de telles réactions, le traitement par la carbamazépine doit être interrompu et un traitement alternatif doit être démarré.

L'existence de rares cas de réactions croisées entre la carbamazépine et les médicaments antiépileptiques aromatiques tels que la phénytoïne, la primidone 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.

Réactions hématologiques

L'agranulocytose et l'anémie aplasique ont été associées à la carbamazépine. Cependant, compte tenu de la très faible fréquence de ces troubles, il est difficile d'obtenir une estimation significative du risque. Le risque global dans la population générale non traitée a été estimé à 4,7 personnes par million et par an pour l'agranulocytose et à 2,0 personnes par million et par an pour l'anémie aplasique.

Avant toute instauration d'un traitement par la carbamazépine, un hémogramme, une numération des plaquettes et un bilan biologique avec dosage du fer et des électrolytes doivent être pratiqués. La formule sanguine doit être pratiquée une fois par mois au cours des cinq premiers mois, puis 2 à 4 fois par an. La surveillance clinique est primordiale pendant toute la durée du traitement. L'administration de carbamazépine doit être interrompue en cas d'apparition de leucopénie ou de thrombopénie sévères.

Une diminution temporaire ou durable du nombre de leucocytes ou de thrombocytes se produit fréquemment avec l'utilisation de la carbamazépine. Ces effets sont cependant de nature passagère dans la majorité des cas, et il est peu probable qu'ils soient le signe du développement d'une anémie aplasique ou d'une agranulocytose. Le traitement par carbamazépine doit cependant être interrompu en cas de survenue d'une leucopénie sévère (principalement une neutropénie) ou d'une thrombopénie accompagnée de manifestations cliniques, par exemple une fièvre ou un mal de gorge.

La carbamazépine doit également être arrêtée en cas d'apparition de signes de dépression médullaire importante.

En présence d'affections cardiovasculaires, d'affections hépatiques ou rénales sévères et chez le sujet âgé, une surveillance rapprochée est nécessaire. La posologie doit être adaptée à chaque cas.

Crises d'épilepsie

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.

Fonction hépatique

Un bilan hépatique sera réalisé avant le début du traitement, une fois par semaine le premier mois, puis devant tout signe clinique d'appel.

Hyponatrémie

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 hyponatrémiants (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.

Hypothyroïdie

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.

Risque suicidaire

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.

Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être 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.

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes susceptibles de procréer et femmes enceintes

La carbamazépine peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. L'exposition prénatale à la carbamazépine peut augmenter les risques de malformations congénitales majeures et d'autres effets indésirables sur le développement (voir rubrique 4.6).

Femmes susceptibles de procréer

La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes susceptibles de procréer, à moins que le bénéfice ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles.

Les femmes susceptibles de procréer doivent être pleinement informées du risque potentiel pour le fœtus de l'utilisation de la carbamazépine pendant la grossesse.

Un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement par carbamazépine chez une femme susceptible de procréer.
Lors de l'initiation du traitement, et une fois par an, le médecin doit s'assurer que le traitement par carbamazépine est la meilleure option pour la patiente et signer avec elle une attestation d'information partagée.
Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement. En raison de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, le traitement par carbamazépine peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes susceptibles de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces (voir rubriques 4.5 et 4.6).
Les femmes susceptibles de procréer doivent être informées sur la nécessité de consulter leur médecin dès qu'elles envisagent une grossesse afin de discuter du recours à d'autres traitements antiépileptiques alternatifs avant la conception et avant l'interruption de la contraception (voir rubrique 4.6).
Il faut conseiller aux femmes susceptibles de procréer traitées par de la carbamazépine de contacter immédiatement leur médecin si elles sont enceintes ou si elles pensent l'être.
Enfants et adolescents de sexe féminin
Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents / tuteurs des enfants et adolescents de sexe féminin traités par carbamazépine comprennent la nécessité de contacter un spécialiste aussitôt que les premières menstruations surviennent (ménarche). La patiente et ses parents / tuteurs devront alors recevoir des informations complètes sur les risques liés à l'exposition in utero au carbamazépine et sur la nécessité d'utiliser une contraception hautement efficace dès que nécessaire. La nécessité de poursuivre le traitement par carbamazépine devra être réévaluée et des alternatives thérapeutiques devront être également envisagées.

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 l'abiratérone, apixaban, aprémilast, aprépitant, bédaquiline, bictégravir, bosentan, clozapine, cyclophosphamide, cyprotérone, dabigatran, docétaxel, dolutégravir, dronédarone, érythromycine, estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs), étoposide, fentanyl, idélalisib, inhibiteurs de la 5-alpha réductase, inhibiteurs de tyrosines kinases métabolisés, irinotécan, isoniazide, itraconazole, ivacaftor, lithium, macitentan, mianserine, millepertuis, naloxégol, nimodipine, olaparib, oxycodone, paclitaxel, pamplemousse (jus et fruit), praziquantel, quétiapine, ranolazine, régorafenib, rivaroxaban, rolapitant, sertraline, simvastatine, télithromycine, ténofovir alafénamide, ticagrelor, tramadol, ulipristal, vémurafénib, vinca-alcaloides cytotoxiques, vismodégib.

Chutes

Le traitement par TEGRETOL a été associé aux effets indésirables suivants : ataxie, sensations vertigineuses, somnolence, hypotension, état confusionnel, sédation (voir rubrique 4.8), pouvant entrainer des chutes et par conséquent des fractures ou autres blessures. Chez les patients dont la maladie ou la prise de médicaments est susceptible d'exacerber ces effets, une analyse complète du risque de chute devra être régulièrement effectuée en cas de traitement au long cours par TEGRETOL.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol qui peut causer des maux d'estomac et des diarrhées.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 (voir rubrique 4.2).

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

Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du métabolite actif carbamazépine-10,11-époxide :

Étant donné que des taux plasmatiques élevés de carbamazépine-10,11-époxide peuvent entraîner des effets indésirables (par exemple, vertiges, somnolence, ataxie, diplopie), la dose de carbamazépine doit être ajustée en conséquence et/ou les taux plasmatiques doivent être surveillés en cas d'utilisation concomitante avec les substances décrites ci-dessous :

Antiépileptiques : progabide, acide valproïque, valnoctamide, valpromide, primidone, brivaracétam.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Cobicistat

Risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Dasabuvir

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

+ Délamanid

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

+ **Grazoprevir + Elbasvir**

Risque de diminution des concentrations de grazoprévir et d'elbasvir par la carbamazépine, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Isavuconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Lédipasvir

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

+ Lurasidone

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

+ **Midostaurine**

Diminution des concentrations de midostaurine par la carbamazépine.

+ Ombitasvir + Paritaprévir

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

+ Rilpivirine

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

+ Sofosbuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par la carbamazépine.

+ Velpatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de velpatasvir par la carbamazépine, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Voriconazole

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

Associations déconseillées

+ Abiratérone

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratérone, avec risque de moindre efficacité.

+ Apixaban

Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban par la carbamazépine, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ **Aprémilast**

Diminution des concentrations plasmatiques d'aprémilast par diminution de son métabolisme par la carbamazépine.

+ Aprépitant

Risque de diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

+ Bédaquiline

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

+ **Bictégravir**

Risque de perte d’efficacité par diminution, éventuellement importante, des concentrations de bictégravir.

+ Bosentan

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.

+ Clozapine

Diminution des concentrations plasmatiques de clozapine avec risque de perte d’efficacité.

Risque de majoration des effets hématologiques graves.

+ Cyclophosphamide

Risque d’augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du cyclophosphamide par la carbamazépine, et donc de sa toxicité.

+ Cyprotérone (+ voir Associations faisant l’objet de précautions d’emploi)

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone.

Association déconseillée dans son utilisation comme contraceptif hormonal: utiliser de préférence une autre méthode de contraception en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Dabigatran

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

+ **Docetaxel**

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine, avec risque de moindre efficacité.

+ Dolutégravir (+ voir Associations faisant l’objet de précautions d’emploi)

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

Association déconseillée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

+ Dronédarone

Diminution importante des concentrations de dronadérone par augmentation 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.

+ Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs)

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

Si l’association s’avère nécessaire, utiliser une méthode additionnelle de contraception, de type mécanique (par exemple un préservatif) pendant la durée du traitement par carbamazépine, et pendant un cycle menstruel suivant l’arrêt de la carbamazépine.

+ Etoposide

Diminution des concentrations plasmatiques d’étoposide par la carbamazépine.

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d’étoposide pendant l’association, et 1 à 2 semaines après l’arrêt de la carbamazépine.

+ Fentanyl

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

Préférer un autre morphinique.

+ Idélalisib

Diminution des concentrations plasmatiques d’idélalisib par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Diminution des concentrations plasmatiques de l’inhibiteur de la 5- alpha réductase par la carbamazépine.

Si l’association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés

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

+ Irinotécan

Diminution probable des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, avec risque d'échec du traitement cytotoxique.

+ Isoniazide

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

+ Itraconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d’itraconazole, avec risque de perte d’efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Ivacaftor

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

+ 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.

+ Macitentan

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

+ Miansérine

Risque d’inefficacité de la miansérine.

+ Millepertuis

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

+ **Naloxégol**

Diminution des concentrations de naloxégol par 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.

+ Olaparib

Diminution des concentrations plasmatiques de l’olaparib par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

+ Oxycodone

Diminution des concentrations plasmatiques de l’oxycodone par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Adaptation éventuelle de la posologie d’oxycodone.

+ Paclitaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine, avec risque de moindre efficacité.

+ Pamplemousse (jus et fruit)

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

+ Praziquantel

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

+ Quétiapine

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine, avec risque d'inefficacité.

+ Ranolazine

Risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.

+ Régorafénib

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

+ Rivaroxaban

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

+ **Rolapitant**

Diminution très importante des concentrations de rolapitant avec risque de perte d'efficacité.

+ 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 hépatique par la carbamazépine.

+ Ténofovir alafénamide

Diminution des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide par diminution de son absorption par la carbamazépine.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Ticagrelor

Diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrelor par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ 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.

+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques

Diminution des concentrations plasmatiques du vinca-alcaloïde par la carbamazépine, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Vismodégib

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de vismodégib par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

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.

+ Afatinib

Diminution des concentrations plasmatiques de l'afatinib par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après arrêt de la carbamazépine.

+ 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.

+ Aminosides (en cas d'administration chronique de carbamazépine)

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ Androgènes

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

Surveillance clinique et biologique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Antagonistes des canaux calciques (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.

+ Antiarythmiques 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 de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

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

+ Aripiprazole

Diminution des concentrations plasmatiques de l'aripiprazole.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'aripiprazole pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la carbamazépine.

+ **Bazédoxifène**

Diminution des concentrations plasmatiques de bazédoxifène par la carbamazépine.

Surveillance d'éventuels signes évocateurs d'une perte d'efficacité (saignements).

+ Caspofungine

Diminution des concentrations plasmatiques de caspofungine.

En cas de traitement par la carbamazépine, maintenir la posologie à 70 mg par jour dès le 2e jour.

+ 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

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

Surveillance clinique 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 du clonazépam par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

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

+ Colistine (en cas d'administration chronique de carbamazépine)

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ 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.

+ Cyprotérone (+ voir Associations déconseillées)

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone.

Dans ses indications comme anti-androgène: surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la cyprotérone pendant l'association 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 carbamazépine et diminution de la digoxinémie.

Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ Disopyramide

Risque de diminution des concentrations du disopyramide par la carbamazépine.

Surveillance clinique et éventuellement adaptation de la posologie du disopyramide pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Diurétiques hypokaliémiants (alitizide, bendroflumethiazide, bumetanide, chlortalidone, cicletanine, clopamide, furosemide, hydrochlorothiazide, indapamide, methylclothiazide, piretanide)

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

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

+ Dolutégravir (+ voir Associations déconseillées)

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

En l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, adaptation de la posologie de dolutégravir à 50 mg 2 fois par jour pendant l'association et une semaine après son arrêt.

+ 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 la carbamazépine 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, temsirolimus)

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 boostés par ritonavir

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.

+ 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.

+ 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.

+ 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.

+ Levonorgestrel

Avec le lévonorgestrel utilisé dans l'indication contraception d'urgence, diminution importante des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel, avec risque d'inefficacité.

En cas de prise de carbamazépine dans les 4 dernières semaines, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (DIU au cuivre) devrait s'envisager.

Si ce n'est pas possible, le doublement de la dose de lévonorgestrel est une autre option.

+ Lincosanides (en cas d'administration chronique de carbamazépine)

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ Maraviroc

En l'absence de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, diminution des concentrations de maraviroc par la carbamazépine.

La dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour dans cette situation.

+ 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.

+ Nintédanib

Diminution des concentrations plasmatiques du nintédanib par diminution de son absorption par la carbamazépine.

Surveillance clinique pendant l'association.

+ 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.

+ Polymyxine B (en cas d'administration chronique de carbamazépine)

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ 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 après l'arrêt de la carbamazépine.

+ Quinine

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

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

+ Rifabutine (+ voir Associations à prendre en compte)

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 la rifabutine 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 tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à la carbamazépine.

+ Topiramate

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.

+ Vitamine D

Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence de carbamazépine.

Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Atorvastatine

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.

+ Autres médicaments hyponatrémiants

Majoration du risque d'hyponatrémie.

+ Bortezomib

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine, avec risque de moindre efficacité.

+ Cabazitaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine, avec risque de moindre efficacité.

+ Midazolam

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

+ Pérampanel

Diminution importante (jusqu'aux deux-tiers) des concentrations de pérampanel.

+ Phénobarbital (et par extrapolation, primidone)

Diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine 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 (+ voir Associations faisant l'objet de précautions d'emploi)

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.

+ Tamoxifène

Risque d'inefficacité du tamoxifène par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

Interactions nécessitant une attention particulière

L'utilisation concomitante de carbamazépine avec les anticoagulants oraux d'action directe (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, et edoxaban) peut conduire à une diminution des

concentrations plasmatiques de ces derniers, et donc se traduire par un risque de thrombose.

C'est pourquoi, en cas de nécessité d'administration concomitante, une surveillance étroite de l'apparition de signes et symptômes d'une thrombose est recommandée.

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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié aux médicaments antiépileptiques en général

Un avis médical spécialisé concernant les risques potentiels pour le fœtus causés à la fois par les crises d'épilepsie et par le traitement antiépileptique doit être donné à toutes les femmes susceptibles de procréer qui prennent un traitement antiépileptique, en particulier aux femmes qui planifient une grossesse et aux femmes enceintes.

L'arrêt brutal d'un traitement par un médicament antiépileptique doit être évité car il peut entraîner des crises susceptibles d'avoir des conséquences graves pour la femme et l'enfant à naître.

La monothérapie doit être privilégiée pour le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse, dans la mesure du possible. En effet, une polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales que la monothérapie ; ce risque varie selon les antiépileptiques co-administrés.

Risques liés à la carbamazépine

Dans l'espèce humaine, la carbamazépine traverse le placenta. L'exposition prénatale à la carbamazépine peut augmenter les risques de malformations congénitales et d'autres effets néfastes sur le développement. Dans l'espèce humaine, l'exposition à la carbamazépine pendant la grossesse est associée à une fréquence de malformations congénitales majeures 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies du tube neural (spina bifida), des anomalies crânio-faciales (dont les fentes labiales/palatines), des malformations cardiovasculaires, des hypospadias, une hypoplasie des doigts, une microcéphalie et d'autres anomalies impliquant différents organes ont été rapportées chez les enfants de femmes traitées par carbamazépine pendant la grossesse. Les données d'une étude observationnelle basée sur des registres de population menée dans les pays nordiques suggèrent un risque accru d'enfants nés avec un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG ; défini comme un poids de naissance inférieur au 10e percentile pour le sexe et l'âge gestationnel) après une exposition prénatale à la carbamazépine. Le risque de PAG chez les enfants de femmes épileptiques traitées par carbamazépine était de 12,8 %, contre 10,9 % chez les enfants de femmes épileptiques ne recevant pas de traitement antiépileptique. Une surveillance prénatale spécialisée de ces malformations et du retard de croissance est recommandée.

Des troubles du développement neurologique ont été rapportés chez des enfants nés de femmes épileptiques prenant de la carbamazépine seule ou en association avec d'autres

antiépileptiques pendant la grossesse. Les études relatives au risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse sont contradictoires et ne permettent pas d'exclure un risque.

La carbamazépine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que le bénéfice ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles. La femme doit être pleinement informée et comprendre les risques liés à la prise de carbamazépine pendant la grossesse.

Les données disponibles suggèrent que le risque de malformation associé à la carbamazépine peut être dose-dépendant. Si, sur la base d'une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices, aucune alternative thérapeutique n'est appropriée, et le traitement par la carbamazépine est poursuivi, une monothérapie et la dose efficace la plus faible de carbamazépine doivent être utilisées et une surveillance des taux plasmatiques est recommandée. La concentration plasmatique pourrait être maintenue dans la partie inférieure de l'intervalle thérapeutique allant de 4 à 12 microgrammes/mL, à condition que le contrôle des crises soit maintenu.

Il a été rapporté que certains médicaments antiépileptiques, comme la carbamazépine, diminuent les taux sériques de folate. Ce déficit peut contribuer à l'incidence accrue de malformations congénitales dans la descendance des femmes épileptiques traitées. Une supplémentation en acide folique est recommandée avant et pendant la grossesse. Afin de prévenir les troubles hémorragiques dans la descendance, il a également été recommandé d'administrer de la vitamine K1 à la mère au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Si une femme envisage une grossesse, tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et avant l'interruption de la contraception. Si une femme devient enceinte alors qu'elle prend de la carbamazépine, elle doit être orientée vers un spécialiste afin de réévaluer le traitement par la carbamazépine et d'envisager des alternatives thérapeutiques.

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes susceptibles de procréer

La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes susceptibles de procréer, à moins que le bénéfice potentiel ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles. La femme doit être pleinement informée et comprendre le risque d'atteinte potentielle du fœtus si la carbamazépine est prise pendant la grossesse et, par conséquent, l'importance de prévoir une grossesse. Un test de grossesse chez les femmes susceptibles de procréer doit être envisagé avant l'instauration du traitement par la carbamazépine.

Lors de l'initiation du traitement, et une fois par an, le médecin s'assure que le traitement par carbamazépine est la meilleure option pour la patiente et signe avec elle une attestation d'information partagée.

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant deux semaines après l'arrêt du traitement. En raison de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, le traitement par TEGRETOL peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5).

Par conséquent, les femmes susceptibles de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces. Au moins une méthode de contraception efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires, y compris une méthode de contraception de type mécanique (par exemple un préservatif), doivent être utilisées. Les conditions individuelles doivent être évaluées dans chaque cas, en impliquant la patiente dans la discussion, lors du choix de la méthode de contraception.

Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents / tuteurs des enfants et adolescents de sexe féminin traités par carbamazépine comprennent la nécessité de contacter un spécialiste aussitôt que les premières menstruations surviennent (ménarche). La patiente et ses parents / tuteurs devront alors recevoir des informations complètes sur les risques liés à l'exposition in utero au carbamazépine et sur la nécessité d'utiliser une contraception hautement efficace dès que nécessaire. La nécessité de poursuivre le traitement par carbamazépine devra être réévaluée et des alternatives thérapeutiques devront être également envisagées.

Avant l'accouchement / Chez le nouveau-né :

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

- un syndrome hémorragique pouvant survenir lors de l'accouchement ou dans les premiers jours 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 lente) à la naissance, chez le nouveau-né semblent efficaces. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.

- des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, qu'une supplémentation de la mère en vitamine D au cours du 3ème trimestre semble pouvoir prévenir.

Suivi post natal / Chez l'enfant : en cas d'exposition pendant la grossesse, un suivi rapproché du développement neurocomportemental de l'enfant est à instaurer et une prise en charge adaptée doit être mise en place au plus tôt en cas de nécessité.

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.

Fertilité

Sans objet.

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

TEGRETOL L.P. 200 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée a une influence modérée 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, sensations vertigineuses, 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 (sensations vertigineuses, 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 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 (≥1/10), fréquent (≥1/100 et 1/10), peu fréquent (≥1/1 000 et 1/100), rare (≥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 respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

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 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 :	réaction anaphylactique, angio-œdème, hypogammaglobulinémie.

Affections endocriniennes

Fréquent :	œdème, rétention liquidienne, prise de poids, hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Très rare : galactorrhée, gynécomastie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : carence en acide folique, appétit diminué.

Très rare : porphyries aiguës (porphyrie aigüe intermittente et porphyrie variegata), porphyries non aiguës (porphyrie cutanée tardive).

Affections psychiatriques

Rare : agitation, confusion.

Affections du système nerveux

Très fréquent : ataxie, sensations vertigineuses, somnolence.

Fréquent : diplopie, céphalées.

Peu fréquent : mouvements anormaux (ex : tremblements, dystonie, dyskinésies), nystagmus.

Rare : troubles oculomoteurs, troubles de la parole (ex : dysarthrie, troubles de 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, alopécie, 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-cholécalciférol sanguin) pouvant être à l'origine d'une 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.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hyperammoniémie.

Affections du système nerveux

Sédation, troubles mnésiques.

Affections gastro-intestinales

Colite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Kératose lichénoïde, onychomadèse.

Eruption fixe d'origine médicamenteuse.

Eruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée.

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.

Affections congénitales, familiales et génétiques :

Malformations congénitales, autres anomalies du développement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Chute (liée aux effets indésirables suivants pouvant être associés au traitement par TEGRETOL : ataxie, sensations vertigineuses, somnolence, hypotension, état confusionnel et sédation) (voir rubrique 4.4).

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 : https://signalement.social-sante.gouv.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 du respect de leurs contre-indications.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIEPILEPTIQUE, 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

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 24 heures après administration d'une dose unique sous forme de comprimés à libération prolongée.

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.

L'administration de la forme à libération prolongée permet :

- un écrêtement du pic plasmatique,
- le maintien des concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique usuelle de la carbamazépine,
- l'espacement des prises.

Biotransformation

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 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.

Élimination

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, dispersion aqueuse d'éthylcellulose, cellulose microcristalline, dispersion de polyacrylate à 30 pour cent, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, talc.

Pelliculage: hypromellose, hydroxystéarate de macrogolglycérol, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), talc, dioxyde de titane (E171).

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 30°C, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament 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 S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- 34009 331 487 4 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 330 700 6 9: 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 329 841 9 0 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 329 842 5 1: 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes susceptibles de procréer et femmes enceintes : Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : à l’initiation du traitement et une fois par an, la prescription est précédée de la signature par le médecin et la patiente de l'attestation d'information partagée. La délivrance nécessite la présentation de l'attestation **annuelle** co-signée.