ANSM - Mis à jour le : 16/02/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRILEPTAL 150 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'oxcarbazépine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé ovale gris vert pâle, légèrement biconvexe, portant une barre de cassure sur chaque face. Gravé avec « T », une barre de cassure, « D » sur une face et avec « C », une barre de cassure et « G » sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise de comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TRILEPTAL est indiqué dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

TRILEPTAL est indiqué en monothérapie ou en association chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

En monothérapie comme en association, le traitement par TRILEPTAL débute par une dose cliniquement efficace, répartie en deux prises par jour. La dose peut être augmentée selon la réponse clinique du patient. Lorsqu'on substitue TRILEPTAL à un autre antiépileptique, la dose de ce dernier doit être réduite progressivement lors de l'instauration du traitement. Lors d'associations, la charge médicamenteuse antiépileptique globale du patient étant accrue, il peut être nécessaire de réduire la dose de l'antiépileptique associé et/ou d'augmenter plus lentement la dose de TRILEPTAL (voir rubrique 4.5).

Surveillance du traitement

L'effet thérapeutique de l'oxcarbazépine est principalement exercé par le métabolite actif de l'oxcarbazépine, le dérivé 10-monohydroxy (DMH) (voir rubrique 5).

La surveillance de la concentration plasmatique de l'oxcarbazépine ou du DMH n'est pas justifiée en pratique courante. Cependant, cela peut être utile dans les situations où une altération de la clairance du DMH est attendue (voir rubrique 4.4). Dans ces situations, la dose

de TRILEPTAL peut être ajustée (en se basant sur les concentrations plasmatiques mesurées 2-4 heures après la prise de dose) pour maintenir un pic plasmatique de DMH 35 mg/L.

Adultes

Monothérapie

Dose initiale recommandée

TRILEPTAL devrait être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8-10 mg/kg/jour), répartie en deux prises.

Dose d'entretien

Si cela est cliniquement nécessaire, la dose initiale pourra être augmentée de 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Un effet thérapeutique est observé entre 600 mg/jour et 2 400 mg/jour.

Des essais cliniques contrôlés en monothérapie ont montré que la dose de 1 200 mg/jour est efficace chez des patients non traités par d'autres antiépileptiques. Néanmoins, une dose de 2 400 mg/jour s'est révélée efficace dans les épilepsies réfractaires de patients dont le traitement par d'autres antiépileptiques a été substitué par TRILEPTAL en monothérapie.

Dose maximale recommandée

Chez des patients hospitalisés, la posologie a pu être augmentée jusqu'à 2 400 mg/jour sur une période de 48 heures.

Traitement en association à un autre traitement antiépileptique

Dose initiale recommandée

TRILEPTAL devrait être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8-10 mg/kg/jour), répartie en deux prises.

Dose d'entretien

Si cela est cliniquement nécessaire, la dose initiale pourra être augmentée de 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Un effet thérapeutique est observé entre 600 mg/jour et 2 400 mg/jour.

Dose maximale recommandée

Lors d'essais cliniques contrôlés avec des traitements associés, des posologies journalières de 600 à 2 400 mg se sont avérées efficaces. Cependant, la majorité des patients n'a pu tolérer la dose de 2 400 mg/jour sans une réduction de la posologie des antiépileptiques associés, essentiellement en raison des effets indésirables sur le système nerveux central. Dans les études cliniques, des posologies quotidiennes supérieures à 2 400 mg/jour n'ont pas été étudiées de façon systématique.

Sujets âgés (65 ans et plus)

Aucune recommandation spécifique de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés car les doses thérapeutiques sont ajustées individuellement. Les ajustements de doses sont recommandés chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (voir les informations ci-dessous concernant le dosage en cas d'altération de la fonction rénale).

Une surveillance étroite des taux sériques de sodium est nécessaire chez les patients à risque d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une altération de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'altération légère à modérée de la fonction hépatique. TRILEPTAL n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une surveillance est donc nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une altération de la fonction rénale

En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), le traitement par TRILEPTAL doit débuter à une posologie réduite de moitié par rapport à la

posologie initiale habituelle (soit 300 mg/jour), la dose sera ensuite augmentée avec des intervalles d'au moins une semaine afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée (voir rubrique 5.2).

L'augmentation de la posologie chez l'insuffisant rénal peut nécessiter une surveillance accrue.

Population pédiatrique

Dose initiale recommandée

En monothérapie comme en association, TRILEPTAL devrait être instauré avec une dose de 8-10 mg/kg/jour, répartie en deux prises.

Dose d'entretien

Lors d'essais cliniques avec une utilisation en association, une dose d'entretien de 30-46 mg/kg/jour, maintenue pendant plus de deux semaines, s'est montrée efficace et bien tolérée chez les enfants. Des effets thérapeutiques ont été observés avec une dose d'entretien médiane d'environ 30 mg/kg/jour.

Dose maximale recommandée

Si ceci est cliniquement nécessaire, la dose initiale pourra être augmentée de 10 mg/kg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à un maximum de 46 mg/kg/jour, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée (voir rubrique 5.2).

TRILEPTAL est recommandé chez l'enfant de 6 ans et plus. La sécurité d'emploi et l'efficacité ont été évaluées lors d'essais cliniques contrôlés incluant approximativement 230 enfants âgés de moins de 6 ans (à partir de 1 mois). TRILEPTAL n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans compte-tenu que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été suffisamment démontrées.

Toutes ces recommandations posologiques (adultes, sujets âgés, enfants) sont basées sur les doses étudiées lors des essais cliniques portant sur tous les groupes d'âge. Néanmoins, des doses initiales plus faibles peuvent être envisagées si adaptées.

Mode d'administration

Les comprimés portent une barre de cassure et peuvent être coupés en deux afin d'être avalés plus facilement. Cependant, le comprimé ne peut être divisé en deux demi-doses égales. Pour les enfants qui ne peuvent pas avaler les comprimés ou quand les doses nécessaires ne peuvent pas être administrées en utilisant les comprimés, la présentation TRILEPTAL suspension buvable est disponible.

TRILEPTAL peut être pris avec ou sans aliments.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'eslicarbazépine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de classe I (immédiate) incluant éruptions cutanées, prurit, urticaire, angioedème et des réactions anaphylactiques ont été rapportées lors de la post-commercialisation. Des cas d'anaphylaxie et d'angioedème touchant le larynx, la glotte, les lèvres et les paupières ont été rapportés chez des patients après la première prise ou après plusieurs prises de TRILEPTAL. Si un patient présente ces réactions lors d'un traitement par TRILEPTAL, le traitement doit être arrêté et un traitement alternatif doit être instauré.

En cas d'antécédents de réaction d'hypersensibilité à la carbamazépine, les patients doivent être avertis d'un risque de réaction d'hypersensibilité (ex : réactions cutanées sévères) à TRILEPTAL dans environ 25-30 % des cas (voir rubrique 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité y compris des réactions d'hypersensibilité systémique peuvent également survenir chez des patients sans antécédent d'hypersensibilité à la carbamazépine. Ces réactions peuvent être cutanées, hépatiques, sanguines, lymphatique ou affecter d'autres organes, de façon isolée ou ensemble dans un contexte de réaction systémique (voir rubrique 4.8). En général, si des signes et symptômes évocateurs de réactions d'hypersensibilité apparaissent, le traitement par TRILEPTAL doit être immédiatement arrêté.

Réactions dermatologiques

Des réactions dermatologiques sévères, incluant syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (Syndrome de Lyell) et érythème polymorphe ont été très rarement signalés lors de l'utilisation de TRILEPTAL. Ces réactions dermatologiques sévères peuvent nécessiter une hospitalisation car elles peuvent menacer le pronostic vital et très rarement s'avérer fatales. Ces cas associés au TRILEPTAL se sont produits chez l'enfant et chez les adultes. Le temps moyen d'apparition était de 19 jours. Plusieurs cas isolés de réapparition de ces réactions cutanées sévères ont été signalés lors d'une reprise du traitement par TRILEPTAL. Si un patient développe une réaction cutanée avec TRILEPTAL, il faudra envisager l'arrêt immédiat de TRILEPTAL (à moins que l'étiologie de l'éruption ne soit pas clairement liée au médicament) et la prescription d'un autre médicament antiépileptique doit être envisagée afin d'éviter l'apparition de convulsions.

Le traitement par TRILEPTAL ne doit pas être re-instauré chez les patients qui l'ont arrêté à cause d'une réaction d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3).

Allèle HLA-B*1502 – chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques

Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition de réactions cutanées sévères telles que le Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) au cours d'un traitement par carbamazépine. La structure chimique de l'oxcarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ/NET après traitement par oxcarbazépine. Il existe des données qui suggèrent qu'une telle association existe pour l'oxcarbazépine. La prévalence de porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% dans les populations chinoises Han et thaïlandaises. Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre composé chimiquement apparenté. Chez les patients ayant ces origines pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA-B*1502 est positive, l'utilisation de l'oxcarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, au-dessus de 15% aux Philippines et en Malaisie), la recherche de l'allèle HLA-B*1502 chez les populations à risque peut être envisagée.

La prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable, par exemple, chez les descendants européens, africains, chez les populations hispaniques étudiées, et chez les japonais et les coréens (1%).

Les fréquences alléliques se réfèrent au pourcentage de chromosomes dans la population qui porte un allèle donné. Comme une personne porte deux exemplaires de chaque chromosome, mais qu'une seule copie de l'allèle HLA-B*1502 peut être suffisant pour augmenter le risque de SSJ, le pourcentage de patients qui peuvent être à risque est presque égal à deux fois la fréquence de l'allèle.

Allèle HLA-A*3101 – Descendants européens et populations japonaises

Des données suggèrent que la présence de l'allèle HLA-A*3101 chez les descendants européens et les populations japonaises est associé à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées induites par la carbamazépine, tels que le Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell), le DRESS syndrome (ou Drug Rash with Eosinophilia) ou les moins sévères comme la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (AGEP) et l'éruption maculopapuleuse généralisée.

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

Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5,0% dans la population générale à 26,0% chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5,0% à 3,8%.

Allèle HLA-A*3101 – Autres descendants

La fréquence de cet allèle est estimée à moins de 5% dans la majorité des populations d'Australie, d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Nord avec quelques exceptions entre 5 à 12%. Une fréquence supérieure à 15% a été estimée dans quelques groupes ethniques d'Amérique du Sud (Argentine et Brésil), Amérique du Nord (Navajo et Sioux aux Etats-Unis et Sonora Seri au Mexique) et d'Inde du Sud (Tamil Nadu) et entre 10% et 15% dans d'autres ethnies natives de ces mêmes régions.

Les fréquences alléliques se réfèrent au pourcentage de chromosomes dans la population qui porte un allèle donné. Comme une personne porte deux exemplaires de chaque chromosome, mais qu'un seul exemplaire de l'allèle HLA-A*3101 peut être suffisant pour augmenter le risque de SSJ, le pourcentage de patients qui peuvent être à risque est presque égal à deux fois la fréquence de l'allèle.

Il n'y pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA-A*3101 avant de débuter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté.

Si la présence de l'allèle HLA-A*3101 est connue chez des patients d'origine européenne ou japonaise, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.

Limites du dépistage génétique

Les résultats du dépistage génétique ne doivent jamais se substituer à une vigilance clinique appropriée et à un suivi du patient.

Beaucoup de patients asiatiques positifs pour l'allèle HLA-B*1502 et traités par TRILEPTAL ne développeront pas de SSJ/TEN et les patients négatifs pour l'allèle HLA-B*1502 de toute origine ethnique peuvent toujours développer un SSJ/TEN. Ceci est également vrai pour l'allèle HLA-A*3101 par rapport au risque de SSJ, TEN, DRESS, AGEP ou d'éruption maculopapuleuse. Le développement de ces effets indésirables cutanés sévères et de leur morbidité lié à d'autres facteurs possibles tels que la dose d'antiépileptique, l'observance, les traitements concomitants, les co-morbidités, et le niveau de surveillance dermatologique n'ont pas été étudiés.

Information destinée aux professionnels de santé

Si le dépistage de l'allèle HLA-B*1502 est réalisé, un « génotypage HLA-B*1502 » en haute résolution est recommandé. Le dépistage est positif si un ou deux allèles HLA-B*1502 sont détectés et négatif si aucun allèle HLA-B*1502 n'est détecté. De même, si le dépistage de l'allèle HLA-A*3101 est réalisé, un « génotypage HLA-A*3101 » en haute-résolution est recommandé. Le dépistage est positif si un ou deux allèles HLA-A*3101 sont détectés, et négatif si aucun allèle HLA-A*3101 n'est détecté.

Risque d'aggravation des crises épileptiques

Un risque d'aggravation des crises épileptiques a été rapporté avec TRILEPTAL. Le risque d'aggravation des crises épileptiques a été particulièrement observé chez les enfants mais il peut aussi se produire chez les adultes. En cas d'aggravation des crises épileptiques, TRILEPTAL doit être arrêté.

Hyponatrémie

Des hyponatrémies, avec des taux sériques de sodium inférieurs à 125 mmol/l, généralement asymptomatiques et n'ayant pas nécessité d'ajustement thérapeutique, ont été rapportées chez 2,7 % des patients traités par TRILEPTAL. L'expérience acquise au cours des études cliniques montre que la natrémie se normalise après réduction de la dose, arrêt du traitement ou mise en œuvre d'un traitement symptomatique (par exemple restriction hydrique). En cas d'affection rénale préexistante associée à une natrémie basse (ex : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique) ou chez les patients recevant de façon concomitante des traitements hyponatrémiants (ex : diurétiques, desmopressine) ou des AINS (ex : indométacine), la natrémie devra être contrôlée avant l'instauration du traitement. Par la suite, la natrémie devra être contrôlée après environ deux semaines, puis tous les mois pendant les 3 premiers mois du traitement ou selon les besoins. Ces facteurs de risque peuvent s'appliquer en particulier au sujet âgé.

Chez les patients traités par TRILEPTAL et devant commencer un traitement hyponatrémiant les mêmes recommandations devront s'appliquer. De façon générale, s'il apparaît des symptômes cliniques évocateurs d'hyponatrémie lors du traitement par TRILEPTAL (voir rubrique 4.8), le contrôle de la natrémie doit être envisagé. Dans les autres cas, le contrôle de la natrémie fait partie du bilan biologique habituel. Un contrôle régulier du poids de tous les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une insuffisance cardiaque secondaire devra être réalisé afin de détecter la survenue d'une rétention liquidienne. En cas de rétention liquidienne ou d'aggravation de l'état cardiaque, la natrémie devra être contrôlée. Si une hyponatrémie est constatée, la restriction hydrique est une mesure thérapeutique importante. Bien que, l'oxcarbazépine ne conduise que très rarement à une altération de la conduction cardiaque, les patients présentant des troubles de la conduction préexistants (par ex. bloc auriculo-ventriculaire, arythmie) devront être surveillés attentivement.

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est un effet indésirable de l'oxcarbazépine (peu fréquent, voir rubrique 4.8). Compte-tenu de l'importance des hormones thyroïdiennes dans le développement de l'enfant après la naissance, une surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée dans la population pédiatrique pendant le traitement par TRILEPTAL.

Fonction hépatique

De très rares cas d'hépatites ont été rapportés dont l'évolution a été favorable dans la plupart des cas. Lorsqu'une anomalie hépatique est suspectée, un contrôle de la fonction hépatique devra être réalisé et l'interruption du traitement par TRILEPTAL envisagée. Il faut être prudent lors du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2)

Fonction rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), il faut être prudent durant le traitement par TRILEPTAL, plus particulièrement en ce qui concerne la dose initiale et l'augmentation de dose. Une surveillance des concentrations plasmatiques du DMH peut être envisagée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Réactions hématologiques

De rares cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique et de pancytopénie ont été observés après commercialisation chez des patients traités par TRILEPTAL (voir rubrique 4.8).

L’arrêt du traitement doit être envisagé en cas d’apparition des signes importants de dépression de la moelle osseuse.

Risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d’essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des médicaments 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 l’oxcarbazépine. 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.

Contraceptifs oraux

Les femmes en âge de procréer doivent être averties que la prise de TRILEPTAL peut rendre inefficaces les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5). Il est recommandé d’utiliser d’autres formes de contraception, non hormonales, pendant le traitement par TRILEPTAL.

Alcool

La prudence est recommandée en cas de consommation d’alcool lors d'un traitement par TRILEPTAL car il y a risque de potentialisation des effets sédatifs.

Arrêt du traitement

Comme pour tous les médicaments antiépileptiques, le traitement par TRILEPTAL doit être arrêté progressivement pour diminuer le risque d’augmentation de la fréquence des crises épileptiques.

Surveillance des concentrations plasmatiques

Bien que les corrélations entre les doses et les concentrations plasmatiques d’oxcarbazépine, et entre les concentrations plasmatiques et l’efficacité clinique ou la tolérance soient ténues, une surveillance des concentrations plasmatiques peut être nécessaire dans les situations suivantes afin d’écarter une non-observance ou dans les situations où une altération de la clairance du DMH est attendue, incluant :

- Modifications de la fonction rénale (voir altération de la fonction rénale dans la rubrique 4.2).
- Grossesse (voir rubriques 4.6 et 5).
- Utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (voir rubrique 4.5).

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

Induction enzymatique

L’oxcarbazépine et son métabolite actif (dérivé monohydroxy, DMH) sont des inducteurs faibles *in vitro* et *in vivo* des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450 responsables du métabolisme de plusieurs médicaments, par exemple : des immunosuppresseurs (ex. ciclosporine, tacrolimus), des contraceptifs oraux (voir ci-dessous), et d’autres antiépileptiques (ex : carbamazépine) entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir tableau ci-dessous résumant les résultats avec d’autres antiépileptiques).

In vitro, l’oxcarbazépine et le DMH sont des inducteurs faibles de l’UDP-glucuronyl transférase (les effets sur des enzymes spécifiques de cette classe ne sont pas connus).

Par conséquent, un effet *in vivo* sur les médicaments principalement éliminés par conjugaison via les UDP-glucuronyl transférases est peu probable. En cas d'instauration du traitement avec TRILEPTAL ou en cas de changement de posologie, 2 à 3 semaines peuvent être nécessaires pour atteindre le nouveau niveau d'induction.

En cas d'interruption du traitement par TRILEPTAL, une diminution de la posologie du traitement associé peut être nécessaire et elle doit être décidée en fonction des signes cliniques et/ou d'un dosage plasmatique. L'induction diminue en général progressivement pendant les 2 à 3 semaines suivant l'arrêt.

Contraceptifs oraux :

Il a été établi que TRILEPTAL avait une influence sur les deux principes actifs d'un contraceptif oral [éthinylestradiol (EE) et lévonorgestrel (LNG)]. Les valeurs moyennes de l'ASC, de l'EE et du LNG étaient diminuées respectivement de 48-52 % et 32-52 %. Par conséquent, un traitement par TRILEPTAL peut induire une inefficacité des contraceptifs oraux (voir rubrique 4.4). Une autre méthode contraceptive efficace doit être utilisée.

Inhibition enzymatique

L'oxcarbazépine et le DMH inhibent la CYP2C19. Par conséquent, des interactions peuvent survenir lors d'administration concomitante de fortes doses de TRILEPTAL et de médicaments principalement métabolisés par la CYP2C19 (ex. phénytoïne). Les concentrations plasmatiques de phénytoïne ont augmenté jusqu'à 40 % quand TRILEPTAL était administré à des doses supérieures à 1200 mg/jour (voir tableau ci-dessous résumant les résultats avec d'autres antiépileptiques). Dans ce cas, une diminution de la dose de phénytoïne peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Antiépileptiques et inducteurs enzymatiques

Les interactions potentielles entre TRILEPTAL et les autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées dans les études cliniques. Le tableau ci-après résume l'effet de ces interactions sur les valeurs moyennes des ASC (Aire Sous la Courbe) et de C_{min}.

Résumé des interactions entre TRILEPTAL et les autres médicaments antiépileptiques

Antiépileptique administré en association	**Influence de TRILEPTAL sur la concentration du médicament antiépileptique**	**Influence du médicament antiépileptique sur la concentration du DMH**
Carbamazépine	Diminution de 0 – 22 % (augmentation de 30 % de l'époxyde de carbamazépine)	Diminution de 40 %
Clobazam	Non étudié	Pas d'influence
Felbamate	Non étudié	Pas d'influence
Lamotrigine	Pas d'influence	Pas d'influence
Phénobarbital	Augmentation de 14 - 15 %	Diminution de 30 – 31 %
Phénytoïne	Augmentation de 0 - 40 %	Diminution de 29 – 35 %
Acide valproïque	Pas d'influence	Diminution de 0 - 18 %

Il a été montré que les puissants inducteurs des enzymes du cytochrome P450 et/ou de l'UGT (UDP-glucuronyl-transférase) (c'est-à-dire la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital) diminuaient les concentrations plasmatiques de DMH (29-49 %) chez l'adulte ; chez l'enfant de 4 à 12 ans, la clairance du DMH augmente d'environ 35 % en cas d'administration concomitante avec l'un des trois antiépileptiques inducteurs enzymatiques par

rapport à l'administration en monothérapie. L'association de TRILEPTAL avec la lamotrigine a été associée à une augmentation des effets indésirables (nausées, somnolence, vertiges et céphalées). Quand un ou plusieurs antiépileptiques sont administrés en association avec TRILEPTAL, une adaptation posologique minutieuse et/ou un contrôle du taux plasmatique doit être envisagé au cas par cas, principalement chez les enfants traités concomitamment avec la lamotrigine.

Aucun phénomène d'auto-induction n'a été observé avec TRILEPTAL.

Autres interactions médicamenteuses

La cimétidine, l'érythromycine, la viloxazine, la warfarine et le dextropropoxyphène n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique du DMH.

L'interaction entre l'oxcarbazépine et les IMAOs est théoriquement possible par l'analogie structurale de l'oxcarbamazépine avec les antidépresseurs tricycliques.

Des patients traités par des antidépresseurs tricycliques ont été inclus dans les essais cliniques et aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

L'association du lithium avec l'oxcarbazépine pourrait augmenter les effets neurotoxiques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer et mesures contraceptives

TRILEPTAL peut entraîner une inefficacité des contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel (LNG) (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'utiliser une méthode de contraception très efficace (de préférence non-hormonale, par exemple un implant intra-utérin) pendant le traitement par TRILEPTAL.

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général :

Chez les femmes traitées pour une épilepsie, une augmentation du nombre de malformations a été observée principalement en cas de polythérapie, particulièrement si elle inclut le valproate.

Par ailleurs, un médicament antiépileptique efficace ne doit pas être arrêté car l'aggravation de la maladie peut être préjudiciable pour la mère comme pour le fœtus.

Risque lié à l'oxcarbazépine :

Il existe un nombre modéré de données chez la femme enceinte (300-1000 issues de grossesse). Cependant, les données concernant les malformations congénitales liées à l'oxcarbazépine sont limitées. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux global de malformations avec TRILEPTAL par rapport au taux observé dans la population générale (2-3%). Néanmoins, les données relatives étaient encore limitées, un risque tératogène modéré ne peut pas être complètement exclu. Les résultats des études concernant le risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés à l'oxcarbazépine pendant la grossesse sont contradictoires et un risque ne peut être exclu.

Les données d'une étude observationnelle de registre menée dans les pays nordiques suggèrent un risque augmenté de petits poids pour l'âge gestationnel (enfants PAG, définis comme ayant un poids à la naissance inférieur au 10^{e} percentile du poids normal pour leur sexe et leur âge gestationnel) chez des enfants ayant une exposition prénatale à l'oxcarbazépine. Le risque de PAG chez les enfants nés de femmes épileptiques recevant de l'oxcarbazépine était de 15,2 %, en comparaison à un taux de 10,9 % chez les enfants nés de femmes épileptiques ne prenant pas de médicaments anticonvulsivants.

Compte tenu de ces données :

- En cas de grossesse ou si une grossesse est envisagée : il conviendra de réévaluer soigneusement l'utilisation du produit. La dose minimale efficace sera prescrite et de préférence une monothérapie sera utilisée au moins pendant le premier trimestre de la grossesse.

- Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par oxcarbazépine ne doit pas être interrompu, l'aggravation de la maladie étant préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

Surveillance et prévention :

Certains médicaments antiépileptiques peuvent contribuer au déficit en acide folique, cause possible d'anomalies fœtales. Une supplémentation en acide folique est recommandée avant et pendant la grossesse. Compte tenu que l'efficacité de cette mesure n'est pas démontrée, un diagnostic anténatal spécifique doit être proposé aux femmes qu'elles soient supplémentées ou non en acide folique.

Des données provenant d'un nombre limité de femmes montrent que le taux plasmatique du métabolite actif de l'oxcarbazépine, le 10-monohydroxy-dérivé (DMH), peut diminuer progressivement pendant la grossesse. Il est recommandé de contrôler étroitement la réponse clinique chez les femmes recevant du TRILEPTAL pendant la grossesse pour s'assurer que le contrôle des crises est maintenu. Le dosage plasmatique du DMH peut être nécessaire. Si les doses ont été augmentées pendant la grossesse, le dosage plasmatique du DMH dans le post-partum peut être nécessaire pour la surveillance.

Chez le nouveau-né :

Des syndromes hémorragiques ont été rapportés chez les nouveau-nés avec des médicaments antiépileptiques inducteurs hépatiques. Par mesure de précaution, de la vitamine K1 devra être administrée de façon préventive durant les dernières semaines de la grossesse ainsi qu'au nouveau-né.

Allaitement

L'oxcarbazépine et son métabolite actif (DMH) sont présents dans le lait maternel. Des données limitées indiquent que les concentrations plasmatiques de DMH des nourrissons allaités sont de 0,2 - 0,8 µg/ml, ce qui correspond à 5 % au maximum de la concentration plasmatique de DMH maternelle.

Bien que l'exposition semble faible, un risque pour le nourrisson ne peut être exclu. Par conséquent, la décision d'allaiter ou non pendant l'utilisation de TRILEPTAL doit tenir compte à la fois des avantages de l'allaitement et du risque potentiel d'effets secondaires chez le nourrisson. S'il est allaité, le nourrisson doit être surveillé pour détecter tout effet indésirable tel que somnolence et faible prise de poids.

Fertilité

Aucune donnée clinique relative à la fertilité humaine n'est disponible.

Chez les rats, l'oxcarbazépine n'a montré aucun effet sur la fertilité. Des effets sur les paramètres de la reproduction ont été observés chez les rates à des doses de DMH comparables aux doses chez l'Homme (voir rubrique 5.3).

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

Trileptal a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses, une somnolence, une

ataxie, une diplopie, une vision floue, des troubles visuels, une hyponatrémie et une diminution du niveau de conscience ont été rapportés avec TRILEPTAL (pour la liste complète des effets indésirables, voir rubrique 4.8), particulièrement en début de traitement ou lors d'ajustements de dose (plus fréquemment durant la phase d'augmentation de la dose). Les patients doivent donc faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou lors de l'utilisation d'une machine.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : somnolence, céphalées, sensations vertigineuses, diplopie, nausées, vomissements et fatigue rencontrés chez plus de 10 % des patients.

Le profil de tolérance est basé sur les évènements indésirables survenus dans les études cliniques et évalués comme étant liés au TRILEPTAL. Sont également pris en compte les effets indésirables cliniquement significatifs observés lors d'un usage compassionnel et depuis la commercialisation du produit.

Les effets indésirables (Tableau 1) sont listés selon la classification MedDRA par classe de système-organe. Au sein de chaque classe de système-organe, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante selon la convention suivante (CIOMS III) est aussi fournie pour chaque effet indésirable : *très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 - 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 - 1/100) ; rare : (≥1/10 000 - 1/1 000) ; très rare (1/10 000).*

Tableau 1 : Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : leucopénie. Rare : dépression médullaire, anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie. Très rare : thrombopénie.
Affections du système immunitaire	Rare : réactions anaphylactiques. Très rare : hypersensibilité*.
Affections endocriniennes	Fréquent : augmentation du poids. Peu fréquent : hypothyroïdie.
Affections métaboliques et nutritionnelles	Fréquent : hyponatrémie?. Rare : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique s'accompagnant de signes et symptômes tels que léthargie, nausées, sensations vertigineuses, diminution de l'osmolalité sérique (sanguine), vomissements, céphalées, état confusionnel ou d'autres signes et symptômes neurologiques.
Affections psychiatriques	Fréquent : agitation (par exemple nervosité), instabilité émotionnelle, état confusionnel, dépression, apathie.
Affections du système nerveux	Très fréquent : somnolence, céphalées, sensations vertigineuses.

	Fréquent : ataxie, tremblements, nystagmus, troubles de l'attention, amnésie, troubles de la parole (y compris dysarthrie) ; plus fréquents durant la phase d'augmentation de dose de TRILEPTAL.
Affections oculaires	Très fréquent : diplopie. Fréquent : vision floue, troubles visuels.
Affections auditives et du labyrinthe	Fréquent : vertiges.
Affections cardiaques	Très rare : bloc auriculo-ventriculaire, arythmie.
Affections vasculaires	Peu fréquent : hypertension.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : vomissements, nausées. Fréquent : diarrhée, douleur abdominale, constipation. Très rare : pancréatite et/ou élévation des lipases et/ou amylases.
Affections hépato-biliaires	Très rare : hépatite.
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	Fréquent : éruptions cutanées, alopécie, acné. Peu fréquent : urticaire. Rare : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), pustulose exanthématique aigüe généralisée (PEAG). Très rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell), angioedème, érythème polymorphe (voir rubrique 4.4).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare : des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ont été rapportés chez des patients traités au long cours par TRILEPTAL. Le mécanisme par lequel TRILEPTAL agit sur le métabolisme osseux n'a pas été identifié. Très rare : lupus érythémateux disséminé.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : fatigue. Fréquent : asthénie.

Investigations	Peu fréquent : élévation des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines. Rare : diminution de la T4 (sans signification clinique claire).
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent : chute.

Description d'effets indésirables sélectionnés

* Réaction d'hypersensibilité (incluant l'hypersensibilité multi-organique) caractérisée par des symptômes tels que fièvre, éruption cutanée. D'autres organes ou systèmes peuvent être atteints comme les systèmes lymphatique et sanguin (par exemple une éosinophilie, une thrombocytopénie, une leucopénie, une lymphadénopathie, une splénomégalie), le foie (par exemple une hépatite, des tests de la fonction hépatique anormaux), les muscles et les articulations (par exemple un gonflement des articulations, des myalgies, des arthralgies), le système nerveux (par exemple une encéphalopathie hépatique), les reins (par exemple une insuffisance rénale, une néphrite interstitielle, une protéinurie), les poumons (par exemple un œdème pulmonaire, un asthme, des bronchospasmes, une pneumopathie interstitielle, une dyspnée), un angioedème.

? Des taux sériques de sodium inférieurs à 125 mmol/l ont été observés fréquemment chez jusqu'à 2,7 % des patients traités par TRILEPTAL (voir rubrique 4.4). Dans la plupart des cas l'hyponatrémie est asymptomatique et ne nécessite pas d'ajustement thérapeutique.

Très rarement l'hyponatrémie s'accompagne de signes et symptômes tels qu'une crise épileptique, encéphalopathie, diminution du niveau de conscience, confusion (voir aussi affections du système nerveux pour d'autres effets indésirables), troubles visuels (par exemple vision floue), hypothyroïdie, vomissements et nausées. De faibles taux sériques de sodium surviennent généralement au cours des trois premiers mois de traitement par TRILEPTAL, bien que certains patients aient présenté pour la première fois un taux de sodium sérique 125 mmol/l plus d'un an après le début du traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

En général, le profil de sécurité chez les enfants était similaire à celui observé dans la population adulte (voir rubrique 5.1).

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

Des cas isolés de surdosage ont été rapportés. La dose maximale absorbée était d'environ 48 000 mg.

Symptômes

Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique : hyponatrémie

Affections oculaires : diplopie, myosis, vision floue

Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, hyperkinésie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue

Investigations : diminution de la fréquence respiratoire, prolongation de l'intervalle QTc

Affections du système nerveux : endormissement et somnolence, sensations vertigineuses, ataxie et nystagmus, tremblements, troubles de la coordination (coordination anormale), convulsion, céphalée, coma, perte de conscience, dyskinésie

Affections psychiatriques : agressivité, agitation, état confusionnel

Affections vasculaires : hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée

Traitement du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Il faut instaurer un traitement symptomatique et mettre en œuvre les mesures de soutien qui s'imposent. Il est recommandé d'éliminer le médicament par lavage gastrique et/ou de l'inactiver par l'administration de charbon activé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-épileptiques, code ATC : N03AF02.

Mécanisme d'action

L'activité pharmacologique de l'oxcarbazépine est liée essentiellement à son métabolite (DMH) (voir rubrique 5.2). Le mécanisme d'action de l'oxcarbazépine et du DMH serait essentiellement dû à un blocage des canaux sodiques voltage-dépendant, ce qui a pour effet de stabiliser les membranes neuronales hyperexcitées, d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de diminuer la propagation des influx synaptiques. Il est possible qu'une augmentation de la conductance du potassium et une modulation des canaux calciques voltage-dépendant activés contribuent également aux effets anticonvulsivants. Il n'a pas été observé d'interactions significatives avec les neurotransmetteurs cérébraux ou les sites des récepteurs modulateurs.

Effets pharmocodynamiques

L'oxcarbazépine et son métabolite actif (DMH) sont des antiépileptiques puissants et efficaces chez l'animal. Il a été montré qu'ils protégeaient les rongeurs contre les crises tonico-cloniques généralisées et, à moindre degré, contre les crises cloniques. Chez le singe Rhésus porteur d'implants en aluminium, ces substances actives abolissent ou réduisent la fréquence des crises partielles récurrentes chroniques. Chez des souris et rats traités quotidiennement pendant respectivement 5 jours ou 4 semaines par l'oxcarbazépine ou le DMH, il n'a pas été constaté de signe d'accoutumance (c'est-à-dire d'atténuation de l'effet anticonvulsivant) sur les crises tonico-cloniques.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude observationnelle post-commercialisation prospective, ouverte, multicentrique et non comparative de 24 semaines a été menée en Inde. Sur une population étudiée de 816 patients, 256 patients pédiatriques (1 mois à 19 ans) avec des crises généralisées tonico-cloniques (secondaires ou primaires) ont été traités avec l'oxcarbazépine en monothérapie. La dose initiale d'oxcarbazépine administrée à tous les patients de plus de 6 ans était de 8 à 10 mg/kg/jour administrés en deux prises. Pour les 27 sujets âgés de 1 mois à 6 ans, la posologie initiale était de 4,62 - 27,27 mg/kg/jour et de 4,29 - 30,00 mg/kg/jour en dose d'entretien. Le critère

d'évaluation principal était la réduction de la fréquence des crises par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24. Dans le groupe d'âge 1 mois à 6 ans (n = 27), le nombre de crises changeait de 1 [intervalle] [1-12] à 0 [0-2], dans le groupe d'âge 7 ans à 12 ans (n = 77), la fré quence est passée de 1 [1-22] à 0 [0-1] et dans la tranche d'âge 13-19 ans (n = 152), la fré quence a changé de 1 [1-32] à 0 [0-3]. Aucun problème de sécurité spécifique chez les patients pédiatriques n'a été identifié. Les données concernant le rapport bénéfice/risque de l'étude concernant les enfants de moins de 6 ans ne sont pas concluantes (voir rubrique 4.2).

Sur la base des données des essais contrôlés randomisés, l'utilisation d'oxcarbazépine n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été démontrées de manière adéquate (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Deux études d'efficacité randomisées, en aveugle et évaluées en fonction de la dose (étude 2339 et étude 2340) ont été menées chez des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 17 ans (n = 31 patients âgés de 6 à 17 ans ; n = 189 patients âgés 6 ans). De plus, un certain nombre d'études ouvertes qui ont recruté des enfants ont été menées. En général, le profil de tolérance de l'oxcarbazépine chez les jeunes enfants (6 ans) était similaire à celui des enfants plus âgés (? 6 ans). Cependant, dans certaines études chez des enfants plus jeunes (4 ans) et des enfants plus âgés (? 4 ans), une différence de l’ordre d’un facteur ? 5 a été observée dans la proportion de patients souffrant de convulsions (7,9% contre 1,0%, respectivement) et l'état de mal épileptique (5% contre 1%, respectivement).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de TRILEPTAL, l’oxcarbazépine est complètement absorbée et largement transformée en son métabolite pharmacologiquement actif (DMH).

Après administration d’une dose unique de 600 mg de TRILEPTAL à des volontaires sains de sexe masculin, à jeun, la valeur moyenne de la C_{max} du DMH était de 34 µmol/l, avec une valeur médiane correspondante de t_{max} de 4,5 heures.

Lors d'une étude chez l’homme évaluant le bilan global après administration d'oxcarbazépine radiomarquée, 2 % seulement de la radioactivité plasmatique totale correspondaient à de l’oxcarbazépine inchangée, environ 70 % correspondaient à du DMH et le reste à des métabolites secondaires mineurs rapidement éliminés.

Comme les aliments n’affectent ni la vitesse ni le taux d'absorption de l’oxcarbazépine, TRILEPTAL peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

Le volume apparent de distribution du DMH est de 49 litres.

Environ 40 % du DMH sont liés aux protéines sériques, principalement l’albumine. Dans la fourchette thérapeutique, le taux de liaison s’est avéré indépendant de la concentration sérique. Ni l’oxcarbazépine ni le DMH ne se fixent à l’alpha-1-glycoprotéine acide.

L’oxcarbazépine et son métabolite actif (DMH) traversent le placenta. Dans un cas, les concentrations plasmatiques de DMH étaient comparables chez le nouveau-né et chez la mère.

Biotransformation

L’oxcarbazépine est rapidement métabolisée par des enzymes cytosoliques hépatiques en DMH qui est le principal responsable de l’effet pharmacologique de TRILEPTAL. Le DMH est lui-même métabolisé par conjugaison à l’acide glucuronique. Une faible quantité (4 % de la dose) est oxydée en un métabolite pharmacologique inactif (dérivé 10, 11-dihydroxy, DDH).

Élimination

L’oxcarbazépine est éliminée de l’organisme essentiellement sous la forme de métabolites qui sont principalement excrétés par voie rénale. Plus de 95 % de la dose sont retrouvés dans les urines, avec moins de 1 % sous forme d’oxcarbazépine inchangée. L’excrétion fécale représente moins de 4 % de la dose administrée. Environ 80 % de la dose sont excrétés dans les urines soit sous forme de glucuronides du DMH (49 %), soit sous forme de DMH inchangé (27 %), tandis que le DDH inactif représente environ 3 % et que des conjugués d’oxcarbazépine représentent 13 % de la dose.

L’oxcarbazépine est rapidement éliminée du plasma avec une demi-vie apparente comprise entre 1,3 et 2,3 heures. En revanche, la demi-vie plasmatique apparente du DMH est en moyenne de 9,3 ± 1,8 heures.

Linéarité/non-linéarité

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques du DMH est atteint en 2 à 3 jours lorsque TRILEPTAL est administrée deux fois par jour. A l’état d’équilibre, pour des doses allant de 300 à 2 400 mg/jour, la pharmacocinétique du DMH est linéaire et proportionnelle à la dose.

Populations particulières

Patients présentant une altération de la fonction hépatique

La pharmacocinétique et le métabolisme de l’oxcarbazépine et du DMH ont été étudiés chez des volontaires sains et des patients présentant des troubles hépatiques, après une prise orale unique de 900 mg. La pharmacocinétique de l’oxcarbazépine et du DMH n’a pas été modifiée par une altération légère à modérée de la fonction hépatique. TRILEPTAL n’a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Patients présentant une altération de la fonction rénale

Il existe une relation linéaire entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale du DMH. Quand on administre une dose unique de 300 mg de TRILEPTAL à des patients dont la fonction rénale est perturbée (clairance de la créatinine 30 mL/min), la demi-vie d’élimination du DMH est prolongée de 60-90 % (16 à 19 heures) avec un doublement de l’ASC par comparaison avec des adultes ayant une fonction rénale normale (10 heures).

Enfants

La pharmacocinétique du TRILEPTAL a été étudiée dans des essais cliniques chez des enfants recevant du TRILEPTAL à une dose comprise entre 10-60 mg/kg/jour. La clairance rénale du DMH normalisée par le poids corporel diminue au fur et à mesure que l’âge et le poids augmentent et s’approchent des valeurs de l’âge adulte. La clairance moyenne du DMH normalisée par le poids corporel chez l’enfant entre 4 et 12 ans est environ 40 % supérieure à celle de l’adulte. Par conséquent, l’exposition au DMH attendue chez des enfants dans cette tranche d’âge traités avec une dose similaire ajustée suivant le poids est 2/3 de celle de l’adulte. Pour les patients âgés de 13 ans ou plus, avec l’augmentation du poids, la clairance attendue du DMH normalisée par le poids est celle de l’adulte.

Grossesse

Des données provenant d’un nombre limité de femmes montrent que le taux plasmatique du DMH peut diminuer progressivement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Personnes âgées

Après l'administration de doses uniques (300 mg) et multiples (600 mg par jour) de TRILEPTAL à des volontaires âgés (60 - 82 ans), les concentrations plasmatiques maximales et ASC du DMH étaient 30 % - 60 % plus élevées que chez des volontaires plus jeunes (18-32 ans). Une comparaison entre volontaires jeunes et âgés sur le plan de la clairance de la créatinine montre que la différence s'explique par une diminution de la clairance de la créatinine liée au vieillissement. Les doses thérapeutiques sont ajustées au cas par cas, des recommandations posologiques particulières ne sont pas nécessaires.

Sexe

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez l'enfant, l'adulte ou les patients âgés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données des études non-cliniques de tolérance pharmacologique et de génotoxicité de l'oxcarbazépine et de son métabolite pharmacologiquement actif, le dérivé monohydroxy (DMH) ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme.

Des signes de néphrotoxicité ont été observés dans des études de toxicité après administration de doses répétées chez le rat, mais pas chez le chien ou la souris.

Immunotoxicité

Les études de l'effet immunostimulant menées chez la souris ont montré que le DMH (et à un moindre degré l'oxcarbazépine) pourrait induire une hypersensibilité retardée.

Mutagénèse

L'oxcarbazépine a augmenté les fréquences de mutation dans un test d'Ames *in vitro*, en l'absence d'activation métabolique dans l'une des cinq souches bactériennes. L'oxcarbazépine et le DMH ont produit des augmentations d'aberrations chromosomiques et/ou de polyploïdie dans un test *in vitro* sur un ovaire de Hamster chinois, en l'absence d'activation métabolique. Le DMH était négatif au test d'Ames, et aucune activité mutagénique ou clastogénique n'a été trouvée avec l'oxcarbazépine ou le DMH dans des cellules *in vitro* de Hamster chinois V79. L'oxcarbazépine et le DMH sont tous les deux négatifs pour des effets clastogéniques ou aneugéniques (formations de micro-noyaux) lors d'un test *in vivo* sur de la moëlle osseuse de rat.

Toxicité sur la reproduction

Chez le rat, la fertilité des deux sexes n'est pas affectée par l'oxcarbazépine à des doses orales allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, pour lesquelles il n'y a pas de marge de sécurité. Néanmoins, une perturbation du cycle œstral et un nombre réduit de corps jaunes, d'implantations et d'embryons vivants ont été observés chez les femelles à des doses de DMH comparable à celles des humains (voir rubrique 4.6).

Les études standards de toxicité sur la reproduction chez le rongeur et le lapin ont montré des augmentations de l'incidence de la mortalité embryo-fœtale et/ou un léger retard du développement anténatal et/ou postnatal de la progéniture aux doses toxiques pour la mère. Une augmentation des malformations embryo-fœtales chez le rat a été observée dans l'une des huit études d'embryotoxicité qui ont été réalisées avec l'oxcarbazépine ou le DMH à des doses qui ont également causé une toxicité pour la mère (voir rubrique 4.6).

Carcinogénèse

Dans les études de carcinogénèse, il a été observé des tumeurs hépatiques (rats et souris), des tumeurs testiculaires et des tumeurs à cellules granuleuses dans le tractus génital des femelles (rats) chez les animaux traités. La survenue des tumeurs hépatiques était plus probablement une conséquence de l'induction des enzymes microsomiales hépatiques, un phénomène inductif, qui bien que ne pouvant être exclu, n'est que faible ou absent chez les patients traités

par TRILEPTAL. Les tumeurs testiculaires peuvent avoir été induites par des concentrations élevées d'hormone lutéïnisante. En raison de l'absence d'une telle augmentation chez l'humain, ces tumeurs sont considérées comme dénuées de signification clinique. Une augmentation de l'incidence, liée à la dose, des tumeurs à cellules granuleuses dans le tractus génital des femelles (col de l'utérus et vagin) a été observée chez la rate lors d'une étude de carcinogénèse avec le DMH. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition comparables aux niveaux d'exposition attendus en clinique. Le mécanisme d'apparition de ces tumeurs n'a pas été complètement déterminé mais peut être lié à une augmentation des concentrations d'estradiol spécifique au rat. La signification clinique de ces tumeurs est peu claire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : silice colloïdale anhydre ; cellulose microcristalline ; hypromellose ; crospovidone ; stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose ; macrogol 4000 ; talc ; dioxyde de titane (E171) ; oxyde de fer jaune (E172) ; oxyde de fer rouge (E172) ; oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 30, 50, 100, 200 ou 500 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

- 34009 353 570 1 4 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 34009 353 571 8 2 : 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

Médicament soumis à prescription médicale.
Liste II.