

1 Nom du médicament:

Comprimés à MEZACAR de 200 mg

2 Composition qualitative et quantitative:

L'ingrédient actif est le carbamazépine BP.

Chaque comprimé non enrobé contient carbamazépine BP 200 mg

3 Forme pharmaceutique:

Couleur blanche à blanc cassé, tablette circulaire avec ligne de rupture d'un côté et inscription "K" de l'autre côté.

4 Particularités cliniques

4.1 Indications thérapeutiques:

Épilepsie - convulsions tonic-cloniques et partielles généralisées. Note: La carbamazépine n'est généralement pas efficace pour les absences (petit mal) et les crises myocloniques. De plus, des données anecdotiques suggèrent qu'une exacerbation des crises peut se produire chez les patients atteints d'absences atypiques.

La douleur paroxystique de la névralgie du trijumeau.

Pour la prophylaxie des psychoses maniaco-dépressives chez les patients insensible à la thérapie au lithium.

4.2 Posologie et mode d'administration:

MEZACAR est administré par voie orale, habituellement dans deux ou trois doses divisées. Le MEZACAR peut être pris pendant, après ou entre les repas, avec un peu de liquide, par ex. un verre d'eau Avant de décider d'initier le traitement, les patients d'origine chinoise et thaïlandaise devraient être sélectionnés dans la mesure du possible pour HLA-B * 1502 car cet allèle prédit fortement le risque de syndrome sévère de Stevens-Johnson associé à la carbamazépine (voir l'information sur les tests génétiques et les réactions cutanées dans Section 4.4).

Épilepsie:

La dose de carbamazépine doit être adaptée aux besoins du patient individuel pour obtenir un contrôle adéquat des convulsions. La détermination des taux plasmatiques peut aider à établir le dosage optimal. Dans le traitement de l'épilepsie, la dose de carbamazépine nécessite habituellement des concentrations plasmatiques totales de carbamazépine d'environ 4 à 12 microgrammes / mL (17 à 50 micromoles/litre) (voir avertissements et précautions).

Adultes: Il est conseillé qu'avec toutes les formulations de MEZACAR, de préconiser une augmentation graduelle de la posologie et cela doit être adapté aux besoins de chaque patient.

Personnes âgées: en raison du potentiel d'interactions médicamenteuses, le dosage de MEZACAR doit être sélectionné avec prudence chez les patients âgés.

Enfants et adolescents: Il est conseillé qu'avec toutes les formulations de MEZACAR, de préconiser une augmentation graduelle de la posologie et cela doit être adapté aux besoins de chaque patient.

Dosage habituel de 10 à 20 mg/kg de poids corporel quotidien en plusieurs doses fractionnées.

Moins de 5 ans: Les Comprimés à MEZACAR ne sont pas recommandés

5-10 ans: 400-600mg par jour (2-3 x 200 mg comprimés par jour, à prendre en doses fractionnées)

10-15 ans: 600-1000mg (3-5 x 200 mg comprimés par jour, à prendre en plusieurs doses fractionnées)

>15 ans: 800 à 1200mg par jour (same as adult dose).

Dose maximale recommandée

Jusqu'à 6 ans: 35 mg/kg / jour

6-15 ans: 1000mg/jour

> 15 ans: 1200 mg/jour.

Dans la mesure du possible, le MEZACAR doit être utilisé comme agent unique anti-épileptique mais, s'il est utilisé en polythérapie, le même dosage posologique est conseillé.

Lorsque MEZACAR est ajouté à la thérapie antiépileptique existante, cela devrait être effectué progressivement tout en maintenant ou, si nécessaire, en adaptant le dosage des autres antiépileptiques (voir 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Névralgie du trijumeau:

Augmenter lentement la dose initiale de 200 à 400 mg par jour jusqu'à ce que l'absence de douleur soit atteinte (normalement à 200 mg 3-4 fois Par jour). Chez la majorité des patients, un dosage de 200 mg 3 ou 4 fois par jour est suffisant pour maintenir un état sans douleur. Dans certains cas, des doses de 1600mg de MEZACAR par jour peuvent être nécessaires. Cependant, une fois que la douleur est en rémission, la dose devrait être progressivement réduite au niveau de maintenance le plus bas possible. La dose maximale recommandée est de 1200 mg/jour. En cas de soulagement de la douleur, des tentatives devraient être faites pour interrompre progressivement le traitement, jusqu'à ce qu'une autre attaque survienne.

Personnes âgées:

Dosage en cas de névralgie du Trijumeau

En raison des interactions médicamenteuses et de différentes pharmacocinétiques antiépileptiques, le dosage du MEZACAR doit être sélectionné avec prudence chez les patients âgés.

Chez les patients âgés, une dose initiale de 100 mg deux fois par jour est recommandée. La dose initiale de 100 mg deux fois par jour devrait être lentement élevée quotidiennement jusqu'à l'absence de douleur (normalement à 200 mg 3 à 4 fois par jour). Le dosage devrait ensuite être progressivement réduit au niveau de maintenance le plus bas possible. La dose maximale recommandée est de 1200mg/jour. En cas de soulagement de la douleur, des tentatives devraient être faites pour interrompre progressivement le traitement, jusqu'à ce qu'une autre attaque survienne.

Pour la prophylaxie de la psychose maniaco-dépressive chez les patients insensibles à la thérapie au lithium:

La dose initiale de 400mg par jour, en doses fractionnées, augmente graduellement jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés ou un total de 1600 mg administré en doses fractionnées soit atteint. La fourchette de dosage habituelle est de 400 à 600 mg par jour, administrée en doses fractionnées.

Populations particulières:

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

4.3 Contre-indications:

Une hypersensibilité connue à la carbamazépine ou à des médicaments structurellement associés (par exemple les antidépresseurs tricycliques) ou tout autre composante de la formulation.

Patients atteints de bloc auriculo-ventriculaire, ayant des antécédents de dépression de la moelle osseuse ou antécédents de porphyries hépatiques (ex. la porphyrie intermittente aiguë, la porphyrie de porcelaine, la porphyrie cutanée tardale).

L'utilisation du MEZACAR est contre-indiquée en combinaison avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMO) (voir la section 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avertissements:

L'agranulocytose et l'anémie aplasique ont été associées au MEZACAR; cependant, en raison de l'incidence très faible de ces conditions, des estimations de risque significatives pour le MEZACAR sont difficiles à obtenir. Le risque global dans la population générale non traitée a été estimé à 4,7 personnes par million par an pour l'agranulocytose et 2,0 personnes par million par an pour l'anémie aplasique.

La diminution du nombre de globules blancs dans le sang se rencontre occasionnellement fréquemment en association avec l'utilisation du MEZACAR. Néanmoins, des prélèvements complets de numérations globulaires, y compris des

plaquettes et éventuellement des réticulocytes et du fer sérique, doivent être obtenus comme base de référence, et périodiquement par la suite.

Les patients et leurs proches devraient être informés des signes et symptômes toxiques précoces indiquant un problème hématologique potentiel, ainsi que des symptômes de réactions dermatologiques ou hépatiques. Si des réactions telles que la fièvre, les maux de gorge, les éruptions cutanées, les ulcères buccales, la tendance aux ecchymoses, les hémorragies pétéchiales ou purpuriques apparaissent, il faut conseiller au patient de consulter son médecin immédiatement.

Si le nombre de globules blancs ou de plaquettes est définitivement faible ou diminué pendant le traitement, le patient et la numération globulaire complète doivent être étroitement surveillés (voir la section 4.8 Effets Indésirables). Cependant, le traitement au MEZACAR doit être interrompu si le patient développe une leucopénie sévère, progressive ou accompagnée de manifestations cliniques, par ex. fièvre ou mal de gorge. Le MEZACAR devrait également être interrompu si une preuve de dépression médullaire apparaît.

Les tests de la fonction hépatique devraient également être effectués avant le début du traitement et périodiquement par la suite, en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie du foie et chez les patients âgés. Le médicament devrait être retiré immédiatement en cas de dysfonction hépatique aggravée ou d'une maladie hépatique aiguë.

Certains tests de fonction hépatique chez les patients recevant de la carbamazépine peuvent être anormaux, en particulier la gamma-glutamyl-transférase. Ceci est probablement dû à une induction enzymatique hépatique. L'induction enzymatique peut également produire des élévations modestes de la phosphatase alcaline. Ces améliorations de la capacité de métabolisation hépatique ne sont pas une indication pour le retrait de la carbamazépine.

Les réactions hépatiques sévères à la carbamazépine se produisent très rarement. Le développement de signes et symptômes d'une dysfonction hépatique ou d'une maladie hépatique active devrait être évalué d'urgence et le traitement au MEZACAR suspendu en attendant le résultat de l'évaluation.

L'idéation et le comportement suicidaires ont été signalés chez des patients traités avec des agents anti-épileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse des essais randomisés contrôlés par placebo de médicaments anti-épileptiques a également montré un faible risque accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru de carbamazépine.

Par conséquent, les patients devraient être surveillés pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié devrait être pris en considération. Les patients (et les soignants des patients) devraient être invités à

consulter un médecin si des signes d'idées ou de comportements suicidaires apparaissent.

Les réactions dermatologiques graves, y compris la nécrolyse épidermique toxique (TEN: également connu sous le nom de syndrome de Lyell) et le syndrome de Stevens Johnson (SJS), ont été signalés très rarement avec du MEZACAR. Les patients atteints de réactions dermatologiques graves peuvent nécessiter une hospitalisation, car ces conditions peuvent être mortelles et peuvent être fatales. La plupart des cas SJS/TEN apparaissent dans les premiers mois de traitement au MEZACAR. On estime que ces réactions se produisent entre 1 et 6 pour 10 000 nouveaux utilisateurs dans des pays dont la population est essentiellement caucasienne. Si des signes et des symptômes suggérant des réactions cutanées sévères (par exemple SJS, syndrome de Lyell / TEN) apparaissent, le MEZACAR doit être retiré immédiatement et une thérapie alternative doit être considérée.

Réactions cutanées:

Des réactions cutanées graves et parfois fatales, y compris la nécrolyse épidermique toxique (TEN) et le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ont été signalées pendant le traitement à la carbamazépine. On estime que ces réactions se produisent entre 1 et 6 pour 10 000 nouveaux utilisateurs dans des pays ayant principalement des populations caucasiennes, mais le risque dans certains pays asiatiques est d'environ 10 fois plus élevé.

Il existe de plus en plus de preuves du rôle des différents allèles HLA dans la prédisposition des patients à des réactions indésirables induites par l'immunité (voir section 4.2).

Allèle HLA-B*1502 – au sein des populations chinoises des Hans, thaïlandaises et d'autres populations asiatiques:

Le HLA-B*1502 chez les individus d'origine chinoise et thaïlandaise a été fortement associé au risque de développer le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) lorsqu'ils sont traités avec de la carbamazépine. La prévalence du porteur HLA-B*1502 est d'environ 10% dans les populations chinoises et thaïlandaises. Dans la mesure du possible, ces individus devraient être contrôlés pour cet allèle avant de commencer le traitement à la carbamazépine (voir section 4.2). Si les individus testés sont positifs, la carbamazépine ne doit pas commencer, à moins qu'il n'y ait pas d'autre option thérapeutique. Les patients testés qui sont négatifs pour le HLA-B*1502 ont un faible risque de SJS, même si les réactions peuvent très rarement se produire.

Il existe des données qui suggèrent un risque accru de TEN/SJS lié à la carbamazépine grave au sein d'autres populations asiatiques. En raison de la prévalence de cet allèle au sein d'autres populations asiatiques (par exemple, plus de 15% aux Philippines et en Malaisie), on peut considérer les populations génétiquement à risque pour la présence de HLA-B*1502.

La prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable par exemple au sein des populations d'origine européenne, africaines et hispaniques échantillonnées, et chez les japonais et coréens (<1%).

Allèle HLA-A*3101 - Populations d'origine européenne et japonaise:

Il existe des données qui suggèrent que HLA-A*3101 est associé à un risque accru de réactions indésirables cutanées induites par la carbamazépine, y compris SJS, TEN, l'éruption cutanée avec l'éosinophilie (DRESS) ou la pustulose exanthématique généralisée aigue (AGEP) et l'éruption maculopapulaire (Voir la section 4.8) chez les personnes de descendance européenne et les japonais.

La fréquence de l'allèle HLA-A*3101 varie largement entre les populations ethniques. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5% au sein des populations européennes et environ 10% chez les japonais.

La présence de l'allèle HLA-A*3101 peut augmenter le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement moins sévères) de 5,0% de la population générale à 26,0% chez les sujets d'ascendance nord-européenne, alors que son absence peut réduire le risque de 5,0% à 3,8%.

Il n'y a pas suffisamment de données pour une recommandation pour le dépistage du HLA-A*3101 avant de commencer le traitement à la carbamazépine.

S'il s'avère que les patients d'origine européenne ou japonaise sont positifs pour l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de la carbamazépine peut être considérée s'il s'avère que les avantages dépassent les risques.

Autres réactions dermatologiques

Des réactions cutanées légères, tels qu'un exanthème maculaire ou maculopapulaire isolé, peuvent également se produire et sont principalement transitoires et non dangereux. Ils disparaissent généralement dans quelques jours ou quelques semaines, soit au cours du traitement continu, soit suite à une diminution du dosage. Cependant, étant donné qu'il peut être difficile de différencier les premiers signes de réactions cutanées plus graves à partir de réactions transitoires légères, le patient doit être maintenu sous surveillance étroite, compte tenu du retrait immédiat du médicament si la réaction s'aggravait avec l'utilisation continue.

L'allèle HLA-B*1502 n'indique pas qu'il prédit le risque de réactions cutanées défavorables moins sévères de la carbamazépine, comme le syndrome d'hypersensibilité anticonvulsivante ou l'éruption cutanée non grave (éruption maculopapulaire).

Hypersensibilité:

Le MEZACAR peut déclencher des réactions d'hypersensibilité, y compris l'éruption Médicamenteuse avec de l'Eosinophilie et les Symptômes Systémiques (DRESS), la réactivation de HHV6 associée à DRESS, un trouble de l'hypersensibilité multi-organes retardé avec de la fièvre, des éruptions cutanées, vascularite, lymphadénopathie,

pseudo-lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépato-splénomégalie, les tests anormaux de la fonction hépatique et le syndrome du conduit biliaire en voie de disparition (destruction et disparition des voies biliaires intra-hépatiques), qui peuvent se produire dans différentes combinaisons. D'autres organes peuvent également être affectés (par exemple, les poumons, les reins, le pancréas, le myocarde, le côlon), voir section 4.8 Effets indésirables.

En général, si des signes et des symptômes suggérant des réactions d'hypersensibilité se produisent, MEZACAR devrait être retiré immédiatement.

Les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine devraient être informés que 25 à 30% de ces patients peuvent subir des réactions d'hypersensibilité avec de l'oxcarbazépine (Trileptal).

Une hypersensibilité croisée peut se produire entre la carbamazépine et la phénytoïne.

Le MEZACAR doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de crises mixtes, y compris les absences, typiques ou atypiques. Dans toutes ces conditions, le MEZACAR peut exacerber les convulsions. En cas d'exacerbation des convulsions, MEZACAR devrait être interrompu.

Une augmentation de la fréquence des saisis peut se produire pendant le passage d'une formulation orale aux suppositoires.

Réduction de la dose et effets de retrait:

Le retrait brutal du MEZACAR peut provoquer des convulsions, de sorte que le retrait de la carbamazépine devrait être graduel. Si le traitement avec le MEZACAR doit être retiré abruptement chez un patient atteint d'épilepsie, le passage à un autre médicament anti-épileptique devrait, si nécessaire, être effectué avec un médicament approprié.

Effets endocrinologiques:

Des saignements décisifs ont été signalés chez les femmes prenant du MEZACAR en utilisant des contraceptifs hormonaux. La fiabilité des contraceptifs hormonaux peut être affectée par le MEZACAR et les femmes en âge de procréer devraient être invitées à envisager d'utiliser d'autres formes de contraception tout en prenant le MEZACAR.

Les patients prenant du MEZACAR et demandant la conception hormonale devraient recevoir une préparation ne contenant pas moins d'oestrogène 50µg ou l'utilisation d'une méthode de contraception non hormonale devrait être envisagée.

Surveillance des niveaux plasmatiques:

Bien que les corrélations entre les doses et les niveaux plasmatiques de carbamazépine et entre les niveaux plasmatiques et l'efficacité clinique ou la tolérance soient plutôt précaires, la surveillance des niveaux plasmatiques peut être utile dans les conditions suivantes: augmentation spectaculaire de la fréquence des crises/vérification de l'observance du patient; pendant la grossesse; lors du traitement des enfants ou des adolescents; dans les troubles d'absorption présumés; en toxicité présumée lorsque plus

d'un médicament est utilisé (voir 4.5 Interactions avec d'autres Médicaments et autres formes d'interaction).

Précautions:

MEZACAR devrait être prescrit uniquement après une évaluation critique des avantages et des risques et sous surveillance étroite chez les patients ayant des antécédents de dommages cardiaques, hépatiques ou rénaux, des réactions hématologiques défavorables à d'autres médicaments ou des durées de traitement interrompues avec le MEZACAR.

Une analyse d'urine de base, complète et périodique et les déterminations BUN sont recommandées.

Hyponatremi Hyponatrémie:

On sait que l'hyponatrémie se produit avec la carbamazépine. Chez les patients présentant des états rénaux préexistants associés à un faible taux de sodium ou chez des patients traités de manière concomitante avec des médicaments hypoglycémisants (par exemple, des diurétiques, des médicaments associés à une sécrétion inappropriée d'ADH), les niveaux sériques de sodium doivent être mesurés avant d'initier le traitement à la carbamazépine. Par la suite, le taux de sodium sérique doit être mesuré après environ deux semaines, puis à intervalles mensuels pendant les trois premiers mois pendant le traitement, ou selon les besoins cliniques.

Ces facteurs de risque peuvent s'appliquer surtout aux patients âgés. Si l'hyponatrémie est observée, la restriction de l'eau est une contre-mesure importante lorsqu'elle est cliniquement justifiée.

Hypothyroïdie:

La carbamazépine peut réduire les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes par induction enzymatique nécessitant une augmentation de la dose de thérapie de remplacement thyroïdienne chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Par conséquent, la surveillance de la fonction thyroïdienne est suggérée pour ajuster la posologie de la thérapie de remplacement de la thyroïde.

Effets anticholinergiques:

Le MEZACAR a montré une activité anticholinergique douce; les patients présentant une pression intraoculaire accrue et la rétention urinaire devraient donc être étroitement observés pendant le traitement (voir section 4.8).

Psychiatric effec Effets psychiatriques:

Il faut tenir compte de la possibilité d'activation d'une psychose latente et, chez des patients âgés, de confusion ou d'agitation.

Interactions:

La co-administration des inhibiteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs de l'époxyde hydrolase avec la carbamazépine peut induire des réactions indésirables (augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine ou carbamazépine-10,11 époxydes respectivement). Le dosage de MEZACAR doit être ajusté en conséquence et/ou les niveaux plasmatiques surveillés.

La co-administration d'inducteurs de CYP3A4 avec de la carbamazépine peut diminuer les concentrations plasmatiques de carbamazépine et son effet thérapeutique, tandis que l'arrêt d'un inducteur de CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Le dosage de MEZACAR peut être ajusté.

La carbamazépine est un inducteur puissant de CYP3A4 et d'autres systèmes enzymatiques de phase I et de phase II dans le foie et peut donc réduire les concentrations plasmatiques de co-médications principalement métabolisées par le CYP3A4 par induction de leur métabolisme. Voir section 4.5 Interactions.

Les patientes en âge de procréer doivent être prévenues que l'utilisation simultanée de MEZACAR avec des contraceptifs hormonaux peut rendre ce type de contraceptif inefficace (voir sections 4.5 Interactions et 4.6 Grossesse et allaitement). Des formes alternatives non hormonales de contraception sont recommandées lors de l'utilisation de MEZACAR.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:

Le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) est la principale formation catalytique enzymatique du métabolite actif carbamazépine 10, 11-époxyde. La co-administration d'inhibiteurs du CYP 3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine qui pourraient induire des réactions indésirables. La co-administration des inducteurs du CYP 3A4 pourrait augmenter le taux de métabolisme de la carbamazépine, ce qui entraînerait des diminutions potentielles du taux sérique de carbamazépine et de l'effet thérapeutique.

De même, l'arrêt d'un inducteur de CYP3A4 peut diminuer le taux de métabolisme de la carbamazépine, entraînant une augmentation du taux plasmatique de carbamazépine.

La carbamazépine est un inducteur puissant de CYP3A4 et d'autres systèmes enzymatiques de phase I et de phase II dans le foie et peut donc réduire les concentrations plasmatiques de comédication principalement métabolisées par CYP3A4 par induction de leur métabolisme.

L'époxyde hydrologique microsomale humaine a été identifiée comme l'enzyme responsable de la formation du dérivé 10,11-transdiol à partir de carbamazépine-10,11 époxyde. La co-administration d'inhibiteurs de l'époxyde hydrologique microsomale humaine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'époxydes de carbamazépine-10,11.

Interactions entraînant une contre-indication:

L'utilisation de MEZACAR est contre-indiquée en combinaison avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO); avant d'administrer les MAOI de MEZACAR, il faut interrompre pendant au moins 2 semaines, ou plus longtemps si la situation clinique le permet (voir les contre-indications).

Agents qui peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine:

Étant donné que les niveaux plasmatiques de carbamazépine plasmatique peuvent entraîner des réactions indésirables (par exemple, étourdissements, somnolence, ataxie, diplopie), le dosage de MEZACAR doit être ajusté en conséquence et/ou les niveaux plasmatiques sont surveillés lorsqu'ils sont utilisés en même temps que les substances décrites ci-dessous:

Analgésiques, anti-inflammatoires: dextropropoxyphène.

Androgènes: danazol.

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

Antidépresseurs: fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, trazodone.

Antiépileptiques: vigabatrine.

Antifongiques: azoles (par exemple itraconazole, kétoconazole, fluconazole, voriconazole). D'autres anti-convulsivants peuvent être

Recommandé chez les patients traités au voriconazole ou itraconazole.

Antihistaminiques: loratadine.

Antipsychotiques: olanzapine.

Antituberculeuse: isoniazide.

Antiviraux: inhibiteurs de protéase pour le traitement du VIH (par exemple le ritonavir).

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique: acétazolamide.

Médicaments cardiovasculaires: diltiazem, verapamil.

Médicaments gastro-intestinaux: éventuellement la cimétidine, l'oméprazole.

Autres interactions: jus de pamplemousse, nicotinamide (uniquement en forte dose).

Agents qui peuvent augmenter les taux plasmatiques de métabolite carbamazépine-10,11-époxydes:

Étant donné que les concentrations plasmatiques de carbamazépine-10,11-époxyde peuvent entraîner des réactions indésirables (par exemple, étourdissements, somnolence, ataxie, diplopie), le dosage de MEZACAR doit être ajusté en conséquence et/ou les niveaux plasmatiques sont surveillés lorsqu'ils sont utilisés en même temps que les substances décrites ci-dessous:

Quetiapine, primidone, progabide, acide valproïque, valhoctamide et valpromure.

Agents qui peuvent diminuer les niveaux plasmatiques de carbamazépine:

La dose de MEZACAR peut être ajustée lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec les substances décrites ci-dessous:

Antiépileptiques: oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne (pour éviter l'intoxication par phénytoïne et les concentrations subthérapeutiques de carbamazépine, il est recommandé d'ajuster la concentration plasmatique de phénytoïne à 13 microgrammes/mL avant d'ajouter la carbamazépine au traitement) et la fosphénytoïne, la primidone et, bien que les données soient en partie contradictoire, peut-être aussi le clonazépam.

Antineoplastiques: cisplatine ou doxorubicine.

Antituberculeuse: rifampicine.

Bronchodilatateurs ou anti-asthmatiques: théophylline, aminophylline.

Médicaments dermatologiques: isotrétinoïne.

Autres interactions: préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Effet du MEZACAR sur les taux plasmatiques d'agents concomitants:

La carbamazépine peut abaisser le niveau plasmatique, diminuer ou même supprimer l'activité de certains médicaments. Le dosage des médicaments suivants peut être ajusté à l'exigence clinique:

Analgésiques, agents anti-inflammatoires: buprénorphine, méthadone, paracétamol (l'administration à long terme de carbamazépine et de paracétamol (acétaminophène) peuvent être associés à une hépatotoxicité), le tramadol.

Antibiotiques: doxycycline, rifabutine.

Anticoagulants: anticoagulants oraux (par exemple warfarine et acenocoumarol).

Antidépresseurs: bupropion, citalopram, miansérine, sertraline, trazodone, antidépresseurs tricycliques (par exemple, l'imipramine, l'amitriptyline, la nortriptyline, la clomipramine).

Antiémetiques: aprépitant

Antiépileptiques: Clobazam, clonazépam, éthosuximide, lamotrigine, oxcarbazépine, primidone, tiagabine, topiramate, acide valproïque, zonisamide. Pour l'intoxication à la phénytoïne et les concentrations sous thérapeutiques de la carbamazépine, il est recommandé d'ajuster la concentration plasmatique de phénytoïne à 13 microgrammes/mL avant d'ajouter la carbamazépine au traitement. Il y a eu des rapports rares d'augmentation des concentrations plasmatiques de méphénytoïne.

Antifongiques: itraconazole, voriconazole. D'autres anti-convulsivants peuvent être recommandés chez les patients traités au voriconazole ou itraconazole.

Anthelminthiques: albendazole.

Antineoplastiques: imatinib, cyclophosphamide, lapatinib, temsirolimus.

Antipsychotiques: clozapine, halopéridol et bromopéridol, olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole, palipéridone.

Antiviraux: inhibiteurs de la protéase pour le traitement du VIH (par exemple indinavir, ritonavir, saquinavir).

Anxiolytiques: alprazolam.

Bronchodilatateurs ou anti-asthmatiques: théophylline.

Contraceptifs: contraceptifs hormonaux (les méthodes contraceptives alternatives devraient être envisagées).

Médicaments cardiovasculaires: bloqueurs des canaux calciques (groupe dihydropyridine), par ex. La felodipine, la digoxine, la simvastatine, l'atorvastatine, la lovastatine, la cériestatine, l'ivabradine.

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

Médicaments utilisés dans la dysfonction érectile: tadalafil.

Immunosuppresseurs: ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agents thyroïdiens: lévothyroxine.

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

Combinaisons qui nécessitent une attention particulière:

Il a été signalé que l'utilisation concomitante de carbamazépine et de levetiracetam augmente la toxicité induite par la carbamazépine.

Il a été signalé que l'utilisation concomitante de carbamazépine et d'isoniazide augmente l'hépatotoxicité induite par l'isoniazide.

La combinaison de lithium et de carbamazépine peut provoquer une neurotoxicité accrue malgré les concentrations plasmatiques de lithium dans la marge thérapeutique. L'utilisation combinée de carbamazépine avec du métoclopramide ou des tranquillisants majeurs, p.ex. l'halopéridol, la thioridazine, peut également entraîner une augmentation des effets secondaires neurologiques.

Les médicaments concomitants avec le MEZACAR et certains diurétiques (hydrochlorothiazide, furosémide) peuvent conduire à une hyponatrémie symptomatique.

La carbamazépine peut antagoniser les effets des relaxants musculaires non dépolarisants (par exemple le pancuronium). Leur dosage devrait être augmenté et les patients surveillés de près pour une récupération plus rapide du blocage neuromusculaire que prévu.

La carbamazépine, comme d'autres drogues psychoactives, peut réduire la tolérance à l'alcool. Il est conseillé au patient de s'abstenir d'alcool.

Interférence avec les tests sérologiques:

La carbamazépine peut entraîner des concentrations positives de perchénazine dans l'analyse HPLC en raison d'une interférence.

La carbamazépine et le métabolite 10,11-époxyde peuvent entraîner une concentration d'antidépresseurs tricycliques faussement positif dans une méthode d'immunodosage polarisée par fluorescence.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

Les descendants de mères épileptiques souffrant d'épilepsie non traitée sont plus enclins à des troubles du développement, y compris des malformations. Troubles du développement et malformations, y compris la spina bifida, ainsi que d'autres anomalies congénitales, p.ex. des défauts craniofaciaux tels que la lèvre/palais cisailé, les malformations cardiovasculaires, les hypospadias et les anomalies impliquant différents systèmes corporels ont été signalées en association avec l'utilisation de MEZACAR. Les patients devraient être conseillés en ce qui concerne la possibilité d'un risque accru de malformations et l'opportunité d'un dépistage prénatal. Selon les données d'un registre de la grossesse en Amérique du Nord, le taux de malformations congénitales majeures, défini comme une anomalie structurelle avec une importance chirurgicale, médicale ou cosmétique, diagnostiquée dans les 12 semaines de naissance était de 3,0% (IC 95%: 2,1 à 4,2%) parmi les mères exposées à la carbamazépine en monothérapie au premier trimestre et à 1,1%.

Prenant en compte ces données:

- Les femmes enceintes souffrant d'épilepsie doivent être traitées avec un soin particulier.
- Si les femmes qui reçoivent du MEZACAR tombent enceintes ou envisagent de tomber enceintes, ou si le problème du début du traitement avec le MEZACAR survient pendant la grossesse, les bénéfices prévus du médicament doivent être soigneusement pesés contre les dangers possibles, en particulier pendant les 3 premiers mois de grossesse.
- Chez les femmes en âge de procréer, MEZACAR devrait, dans la mesure du possible, être prescrit en monothérapie, car l'incidence des anomalies congénitales chez les femmes traitées avec une combinaison de médicaments antiépileptiques est supérieure à celle des mères recevant les médicaments individuels en monothérapie. Le risque de malformations suite à une exposition à la carbamazépine comme polythérapie peut varier en fonction des médicaments spécifiques utilisés et peut être plus élevé dans les combinaisons de polythérapie incluant le valproate.
- Des doses efficaces minimales devraient être administrées et la surveillance des niveaux plasmatiques est recommandée. La concentration plasmatique pourrait être maintenue dans le côté inférieur de la marge thérapeutique de 4 à 12 microgrammes/ mL, à condition que le contrôle des crises soit maintenu. Il est prouvé que le risque de malformation avec la carbamazépine peut dépendre de la dose, c'est-à-dire à une dose <400 mg par jour, les taux de malformation étaient plus faibles qu'avec des doses plus élevées de carbamazépine.

Il faut conseiller les patients sur la possibilité d'un risque accru de malformations et leur donner l'opportunité d'un dépistage prénatal.

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

Suivi et prévention

La déficience en acide folique est connue pour la grossesse. Les médicaments antiépileptiques ont aggravé la carence.

Cette carence peut contribuer à l'augmentation de l'incidence des anomalies congénitales chez la progéniture des femmes épileptiques traitées.

La supplémentation en acide folique a donc été recommandée avant et pendant la grossesse.

Chez le nouveau-né

Afin de prévenir les saignements chez la progéniture, il a également été recommandé que la vitamine K1 soit administrée à la mère au cours des dernières semaines de grossesse ainsi qu'au nouveau-né.

Il y a eu quelques cas de convulsions néonatales et/ou de dépression respiratoire associées au MEZACAR maternel et à d'autres médicaments antiépileptiques concomitants. Quelques cas de vomissement néonatal, de diarrhée et/ou d'une diminution de l'alimentation ont également été signalés en association avec l'utilisation

maternelle de MEZACAR. Ces réactions peuvent représenter un syndrome de sevrage néonatal.

Femmes en âge de procréer and mesures contraceptives

En raison de l'induction enzymatique, le MEZACAR peut entraîner une défaillance de l'effet thérapeutique des médicaments contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène et/ou de la progestérone. On devrait conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes contraceptives pendant le traitement au MEZACAR.

Allaitement maternel:

La carbamazépine passe dans le lait maternel (environ 25 à 60% des concentrations plasmatiques). Les avantages de l'allaitement maternel devraient être pesés contre la possibilité éventuelle d'effets indésirables chez le nourrisson. Les mères qui prennent du MEZACAR peuvent allaiter leurs nourrissons, pourvu que le nourrisson soit observé pour des effets indésirables possibles (par exemple, une somnolence excessive, une réaction allergique cutanée). Certains cas d'hépatite cholestatique ont été signalés chez des nouveau-nés exposés à la carbamazépine lors d'une prise en charge prénatale ou pendant l'allaitement. Par conséquent, les nourrissons allaités de mères traitées à la carbamazépine devraient être soigneusement observés pour les effets hépatobiliaires indésirables.

Fertilité:

Il y a eu de très rares cas d'altération de la fertilité masculine et/ou de la spermatogenèse anormale.

4.7 Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines:

La capacité du patient à réagir peut être altérée par l'état de santé qui entraîne des convulsions et des effets indésirables, y compris des étourdissements, de la somnolence, de l'ataxie, de la diplopie, des troubles du logement et une vision floue signalée avec le MEZACAR, en particulier au début du traitement ou en relation avec les ajustements posologiques. Les patients devraient donc faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de la manipulation d'une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

En particulier au début du traitement avec le MEZACAR, ou si le dosage initial est trop élevé, ou lors du traitement de patients âgés, certains types de réactions indésirables se produisent très fréquemment ou couramment, par ex. les réactions indésirables au SNC (vertiges, maux de tête, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie); les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), ainsi que les réactions cutanées allergiques.

Les réactions indésirables associées à la dose diminuent habituellement en quelques jours, soit spontanément, soit après une réduction posologique transitoire. L'apparition d'effets indésirables du SNC peut être une manifestation d'un surdosage relatif ou d'une fluctuation importante des concentrations plasmatiques. Dans de tels cas, il est conseillé

de surveiller les taux plasmatiques et de diviser le dosage quotidien en doses fractionnées plus petites (c'est-à-dire 3-4).

Résumé tabulé des réactions indésirables liées aux médicaments compilées à partir d'essais cliniques et de rapports spontanés:

Les réactions indésirables liées aux médicaments des essais cliniques sont listées par la classification d'organe du système MedDRA. Au sein de chaque classification d'organe du système, les réactions indésirables aux médicaments sont classées par fréquence, avec les réactions les plus fréquentes d'abord. Dans chaque groupe de fréquences, les réactions indésirables aux médicaments sont présentées dans l'ordre de la gravité décroissante. En outre, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque réaction indésirable est basée sur la convention suivante (CIOMS III): très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); Très rare ($< 1/10\ 000$).

Troubles du système sanguin et lymphatique	
<i>Très fréquent:</i>	Leucopénie.
<i>Fréquent:</i>	Thrombocytopénie, éosinophilie.
<i>Rare:</i>	Leucocytose, lymphadénopathie.
<i>Très rare:</i>	Agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, globules rouges à l'aplasie pure, anémie, anémie mégaloblastique, réticulocytose, anémie hémolytique.
<i>Inconnu:</i>	Dépression de la moelle osseuse.
Troubles du système immunitaire	
<i>Rare:</i>	Un trouble de l'hypersensibilité multi-organes retardé avec fièvre, éruptions cutanées, vascularite, lymphadénopathie, pseudo lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hepato-splénomégalie, tests anormaux de la fonction hépatique et fuite de la voie biliaire, syndrome (destruction et disparition des voies biliaires intra-hépatiques) se produisant dans diverses combinaisons. D'autres organes peuvent également être affectés (par ex. foie, poumons, reins, pancréas, myocarde, côlon).
<i>Très rare:</i>	Réaction anaphylactique, œdème d'angio-œdème, hypogammaglobulinémie.
<i>Inconnu **:</i>	Eruption Médicamenteuse avec Eosinophilie et sSymptômes Systémiques (DRESS)
Infections et infestations	
<i>Inconnu **:</i>	Réactivation de l'infection humaine par l'herpes de type 6.
Troubles endocriniens	

Fréquent:	L'œdème, la rétention des liquides, l'augmentation de poids, l'hyponatrémie et l'osmolarité du sang ont diminué en raison d'un effet analogue à l'hormone antidiurétique (ADH), conduisant dans de rares cas à l'intoxication par l'eau accompagnée de léthargie, de vomissements, de mal de tête, d'états confus, de troubles neurologiques.
Très rare:	Galactorrhée, gynécomastie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Carence en folate, diminution de l'appétit.
Très rare:	Porphyrie aiguë (porphyrie intermittente aiguë et porphyrie à la variété) porphyrie non aiguë (porphyria cutanea tarda).
Troubles psychiatriques	
Rare:	Hallucinations (visuelles ou auditives), dépression, agressivité, agitation, état confusionnel.
Très rare:	Activation de la psychose
Troubles du système nerveux	
Très fréquent:	Ataxie, vertiges, somnolence.
Fréquent:	Diplopie, mal de tête.
Rare:	Mouvements involontaires anormaux (par exemple tremblements, astéxis, dystonie, tics), nystagmus.
Rare:	Dyskinésie, troubles du mouvement des yeux, troubles de la parole (par exemple dysarthrie ou mauvaise articulation), choréathétose, neuropathie périphérique, parathésie et parésie.
Très rare:	Syndrome neuroleptique malin, méningite aseptique avec myoclonie et éosophilie périphérique, dysgeusie.
Inconnu **:	Sédation, déficience de la mémoire
Troubles oculaires	
Fréquent:	Troubles de l'accommodation(par ex. vision floue)
Très rare:	Opacités lenticulaires, conjonctivite
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Très rare:	Troubles de l'audition, par ex. acouphènes, hyperacus, hypoacousie, changement de hauteur, perception.
Troubles vasculaires	
Rare:	Troubles de la conduction cardiaque.
Très rare:	Arythmie, bloc atrioventriculaire avec syncope, bradycardie, insuffisance cardiaque, congestive, maladie de l'artère coronaire aggravée.

Troubles cardiaques	
Rare:	hypertension or hypotension.
Très Rare:	collapsus circulatoire, embolie (par exemple l'embolie pulmonaire), thrombophlébite.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare:	Hypersensibilité pulmonaire caractérisée par ex. par la fièvre, la dyspnée, pneumonie ou pneumonie.
Problèmes gastro-intestinaux	
Très Fréquent:	Vomissements, nausées.
Fréquent:	Bouche sèche, avec des suppositoires, une irritation rectale peut se produire.
Rare:	Diarrhée, constipation.
Rare:	Douleur abdominale.
Très rare:	Pancréatite, glossite, stomatite.
Inconnu**:	Colite.
Troubles hépatobiliaires	
Rare:	Hépatite de type cholestatique, parenchymateuse (hépatocellulaire) ou mixte, syndrome du canal biphénil, jaunisse.
Très rare:	Insuffisance hépatique, maladie du foie granulomateuse.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Très Fréquent:	Urticaire, qui peut être une dermatite allergique sévère,
Rare:	Dermatite exfoliante.
Rare:	Lupus érythémateux systémique, prurit.
Très rare:	Syndrome de Stevens-Johnson *, nécrolyse épidermique toxique, réaction de photosensibilité, érythème polymorphe, érythème noueux, trouble de pigmentation, purpura, acné, hyperhydrose, alopecie, hirsutisme.
Inconnu **:	Pustulose exanthématique généralisée aiguë (AGEP) **, kératose liquénoïde, onychomadesis.
Troubles musculo-squelettiques, tissus conjonctifs et osseux	
Rare:	Faiblesse musculaire.

Très rare:	Troubles du métabolisme osseux (diminution du calcium plasmatique et du sang 25-hydroxy-cholecalciferol) conduisant à l'ostéomalacie/ostéoporose, arthralgie, myalgie, spasmes musculaires.
Inconnu **:	Fracture.
Troubles rénaux et urinaires	
Très rare:	Néphrite tubulointerstitielle, insuffisance rénale, insuffisance rénale (par exemple albuminurie, hématurie, oligurie et urée/azotémie du sang), rétention urinaire, fréquence urinaire.
Système reproducteur	
Très rare:	Troubles sexuels/dysfonction érectile spermatogenèse anormale (avec diminution du nombre de spermatozoïdes et/ou de motilité).
Troubles généraux et états du site d'administration	
Très Fréquent:	fatigue.
Investigations	
Très Fréquent:	La gamma-glutamyltransférase a augmenté (due à l'induction de l'enzyme hépatique), habituellement non cliniquement pertinente.
Fréquent:	La phosphatase alcaline sanguine a augmenté.
Rare:	Les transaminases ont augmenté.
Très rare:	augmentation de la pression intraoculaire, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de la lipoprotéine de haute densité, augmentation des triglycérides sanguins. Test de la fonction thyroïdienne anormal: diminution de la L-Thyroxine (thyroxine gratuite, thyroxine, tri-iodothyronine) et augmentation de l'hormone stimulant la thyroïde sanguine, généralement sans manifestations cliniques, augmentation de la prolactine dans le sang.
Inconnu**:	La densité osseuse a diminué.

* Dans certains pays asiatiques, ils ont également été signalés comme étant rares. Voir aussi la section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

**** Réactions indésirables supplémentaires provenant de rapports spontanés (fréquence inconnue)**

Les réactions indésirables suivantes ont été dérivées de l'expérience post-commercialisation avec le MEZACAR via des cas spontanés et des cas de littérature. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence qui est donc classée comme inconnue. Les réactions indésirables aux médicaments sont

listées selon les classifications d'organes de système dans MedDRA. Dans chaque classe d'organe de système, les ADR sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante.

On a signalé une diminution de la densité minérale osseuse, de l'ostéopénie, de l'ostéoporose et des fractures chez des patients traités à la carbamazépine à long terme. Le mécanisme par lequel la carbamazépine affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

Il existe des preuves croissantes concernant l'association des marqueurs génétiques et l'apparition d'ADR cutanés tels que SJS, TEN, DRESS, AGEP et l'éruption maculopapulaire. Chez les patients japonais et européens, ces réactions ont été associées à l'utilisation de la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A * 3101. Un autre marqueur, HLA-B* 1502, s'est avéré fortement associé à SJS et TEN parmi les chinois Han, les thaïlandais et d'autres personnes d'origine asiatiques (voir les sections 4.2 et 4.4 pour plus d'informations).

Signaler les effets indésirables presumes:

Il est important de signaler les effets indésirables présumés après l'autorisation du médicament. Il permet une surveillance continue de l'équilibre avantages/risques du médicament.

4.9 Surdosage:

Signes et symptômes:

La présentation des signes et symptômes du surdosage implique les systèmes nerveux central, cardiovasculaire, respiratoire et les réactions indésirables mentionnées à la section 4.8.

Système nerveux central: dépression du SNC; Désorientation, altération du niveau de conscience, somnolence, agitation, hallucination, coma; vision floue, mauvaise articulation, dysarthrie, nystagmus, ataxie, dyskinésie, initialement hyperreflexie, hyporeflexie tardive; convulsions, troubles psychomotrices, myoclonies, hypothermie, mydriase.

Système respiratoire: dépression respiratoire, œdème pulmonaire.

Système cardiovasculaire: tachycardie, hypotension et parfois hypertension, troubles de la conduction avec élargissement du complexe QRS; syncope en association avec un arrêt cardiaque.

Système gastro-intestinal: vomissement, vidange gastrique retardée, réduction de la motilité intestinale.

Système musculo-squelettique: certains cas ont signalé une rhabdomyolyse en association avec la toxicité de la carbamazépine.

Fonction rénale: rétention d'urine, oligurie ou anurie; Rétention d'eau, intoxication par l'eau due à l'effet ADH de la carbamazépine.

Résultats du laboratoire: l'hyponatrémie, éventuellement l'acidose métabolique, éventuellement une hyperglycémie, une augmentation de la créatine phosphokinase musculaire.

Traitement:

Il n'y a pas d'antidote spécifique.

La gestion devrait d'abord être guidée par l'état clinique du patient; admission à l'hôpital. Mesure du niveau plasmatique pour confirmer l'intoxication par la carbamazépine et pour déterminer la taille de l'overdose.

Évacuation de l'estomac, lavage gastrique et administration de charbon activé. Un retard dans l'évacuation de l'estomac peut entraîner une absorption retardée, ce qui entraîne une rechute lors de la récupération de l'intoxication. Soins médicaux de soutien dans une unité de soins intensifs avec surveillance cardiaque et correction soigneuse du déséquilibre électrolytique.

Recommandations spéciales:

L'hémo perfusion du charbon de bois a été recommandée. L'hémodialyse est la modalité de traitement efficace dans la gestion de l'overdose de carbamazépine.

On devrait anticiper la rechute et l'aggravation de la symptomatologie le 2ème et le troisième jour après une surdose, en raison de l'absorption retardée.

5 Propriétés pharmacologiques

5.1. Propriétés pharmacodynamiques:

Classe thérapeutique: agent anti-épileptique, neurotrope et psychotrope; (Code ATC: N03 AF01). Dibenzazépine dérivé.

En tant qu'agent antiépileptique, son spectre d'activité englobe: crises partielles (simples et complexes) avec et sans généralisation secondaire; Des crises tonic-cloniques généralisées, ainsi que des combinaisons de ces types de convulsions.

Le mécanisme d'action de la carbamazépine, substance active de MEZACAR, n'a été que partiellement élucidé. La carbamazépine stabilise les membranes nerveuses hyperexcitables, inhibe les décharges neuronales répétitives et réduit la propagation synaptique des impulsions excitatrices. Il est concevable que la prévention du déclenchement répétitif de potentiels d'action dépendant du sodium dans les neurones dépolarisés via un blocage de l'utilisation et de la dépendance des canaux de sodium soit son principal mécanisme d'action.

Alors que la réduction de la libération de glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent expliquer les effets antiépileptiques, l'effet dépresseur sur le renouvellement de la dopamine et de la noradrénaline pourrait être responsable des propriétés antimaniques de la carbamazépine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

La carbamazépine est absorbée presque complètement mais relativement lentement par les comprimés. Les comprimés classiques produisent des concentrations plasmatiques maximales moyennes de la substance inchangée en 12 heures (comprimés à croquer 6

heures, sirop 2 heures) après une dose orale unique. En ce qui concerne la quantité de substance active absorbée, il n'y a pas de différence cliniquement pertinente entre les formes posologiques orales. Après une seule dose orale de 400 mg de carbamazépine (comprimés), la concentration maximale moyenne de carbamazépine non modifiée dans le plasma est d'environ env. 4,5 ug / ml.

La biodisponibilité de MEZACAR dans diverses formulations orales s'est révélée entre 85 et 100%.

L'ingestion d'aliments n'a aucune influence significative sur le taux et l'étendue de l'absorption, quelle que soit la forme posologique de MEZACAR.

Les concentrations plasmatiques stables de la carbamazépine sont atteintes dans environ 1-2 semaines, dépendent individuellement de l'auto-induction par la carbamazépine et l'hétéro-induction par d'autres médicaments induisant des enzymes, ainsi que sur le statut, la posologie et la durée du traitement pré-traitement .

Différentes préparations de carbamazépine peuvent varier dans la biodisponibilité; Pour éviter les effets réduits ou le risque de convulsions ou d'effets secondaires excessifs, il est prudent d'éviter de modifier la formulation.

Distribution:

La carbamazépine est liée aux protéines sériques jusqu'à 70-80%. La concentration de la substance inchangée dans le liquide céphalo-rachidien et la salive reflète la partie non protéinée dans le plasma (20 à 30%). On a constaté que les concentrations dans le lait maternel équivalaient à 25 à 60% des concentrations plasmatiques correspondantes.

La carbamazépine traverse la barrière placentaire. En supposant une absorption complète de la carbamazépine, le volume de distribution apparent varie de 0,8 à 1,9 L/kg.

Biotransformation:

La carbamazépine est métabolisée dans le foie, où la voie époxyde de la biotransformation est la plus importante, ce qui donne le principal dérivé du 10, 11-transdiol et son glucuronide.

Le cytochrome P450 3A4 a été identifié comme l'isoforme principale responsable de la formation de carbamazépine 10, 11-époxyde à partir de carbamazépine. L'époxyde hydrologique microsomale humaine a été identifiée comme l'enzyme responsable de la formation du dérivé 10,11-transdiol à partir de carbamazépine-10,11 époxyde. Le 9-Hydroxy-méthyl-10-carbamoyl acridan est un métabolite mineur lié à cette voie. Après une seule dose orale de carbamazépine, environ 30% apparaissent dans l'urine comme produits finis de la voie époxyde.

D'autres voies importantes de biotransformation pour la carbamazépine conduisent à divers composés monohydroxylés, ainsi qu'au N-glucuronide de carbamazépine produit par UGT2B7.

Elimination:

La demi-vie d'élimination de la carbamazépine inchangée est d'environ env. 36 heures après une seule dose orale, alors qu'après une administration répétée, elle ne mesurait que 16-24 heures (auto-induction du système mono-oxygénase hépatique), selon la

durée du médicament. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec d'autres médicaments induisant des enzymes (par exemple phénytoïne, phénobarbitone), des valeurs de demi-vie en moyenne de 9 à 10 heures ont été trouvées.

La demi-vie d'élimination moyenne du métabolite 10-époxydes dans le plasma est d'environ 6 heures après les doses orales uniques de l'époxyde lui-même.

Après administration d'une dose orale unique de 400 mg de carbamazépine, 72% sont excrétés dans l'urine et 28% dans les fèces. Dans l'urine, environ 2% de la dose est récupérée comme médicament inchangé et environ 1% en tant que métabolite 10, 11-époxyde pharmacologiquement actif.

Caractéristiques chez les patients:

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre de la carbamazépine considérées comme "marge thérapeutique" varient considérablement d'une manière inter-individuelle; pour la majorité des patients, une marge comprise entre 4 et 12 µg/ml correspondant à 17-50 µmol/l a été signalée. Concentrations de carbamazépine 10, 11-époxyde (métabolite pharmacologiquement actif): environ 30% des taux de carbamazépine.

En raison de l'élimination améliorée de la carbamazépine, les enfants peuvent nécessiter des doses plus élevées de carbamazépine (en mg/kg) que les adultes pour maintenir les concentrations thérapeutiques.

Il n'y a aucune indication de pharmacocinétique altérée de la carbamazépine chez les patients âgés par rapport aux jeunes adultes.

Aucune donnée n'est disponible sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

5.3.Données de sécurité précliniques:

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les humains en se basant sur des études classiques de toxicité à dose unique et à doses répétées, de tolérance locale, de génotoxicité et de potentiel cancérigène. Les études sur la toxicité pour la reproduction chez les animaux étaient insuffisantes pour exclure un effet tératogène de la carbamazépine chez l'homme.

Cancérogénicité:

Chez les rats traités à la carbamazépine pendant deux ans, il y a eu une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires chez les femelles et les tumeurs testiculaires bénignes chez les mâles. Cependant, il n'y a pas de preuves à ce jour que ces observations sont pertinentes pour l'utilisation thérapeutique de la carbamazépine chez l'homme.

Toxicité pour la reproduction:

Chez les animaux, les études sur l'administration de carbamazépine par voie orale par les souris et les lapins pendant l'organogenèse ont conduit à une augmentation de la mortalité embryo-fœtale et du retard de croissance fœtale aux doses quotidiennes associées à une toxicité maternelle (supérieure à 200 mg/kg/jour). La carbamazépine était tératogène dans un certain nombre d'études, en particulier chez la souris, mais n'a montré aucun potentiel tératogène mineur à des doses pertinentes pour l'homme. Dans une étude de reproduction chez les rats, l'allaitement de la progéniture a démontré un gain de poids réduit à un niveau de dosage maternel de 192 mg/kg/jour.

Fertilité:

Dans les études de toxicité chronique, l'atrophie testiculaire associée à la dose et l'aspermato-genèse ont eu lieu chez les rats recevant de la carbamazépine. La marge de sécurité pour cet effet n'est pas connue.

6 Particularités pharmaceutiques:

6.1. Liste des excipients:

La cellulose microcristalline
Croscarmellose sodium
Hypromellose
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Aucun des excipients ne figurent pas sur la liste des substances toxiques.

6.2. Incompatibilités

Inconnues

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30°C
Conservez dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.
Garder tous les médicaments hors de portée des enfants.

6.5. Nature et contenu du conditionnement primaire:

Emballé dans des paquets de blister en aluminium:
Blisters dans des paquets de 10 comprimés.
Blisters (doses unitaires), dans des paquets de 3x10 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et d'autres manipulations

Aucune

7 Titulaire de l'autorisation de commercialisation

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.
D-158A, Okhla Indl. Area, Phase 1,

New Delhi - 110020

8 Numéro(s) d'autorisation de commercialisation)

9 Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

10 Date de révision du texte
