

**INFORMATION IMPORTANTE SUR LA SECURITE D'EMPLOI DE  
Trileptal® 60 mg/ml suspension buvable  
(oxcarbazépine)  
Prescription en millilitres**

Rueil-Malmaison, le 22 novembre 2006

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Novartis Pharma S.A.S. souhaite attirer votre attention sur les modifications apportées à la rubrique « Posologie et mode d'administration » du Résumé des Caractéristiques du Produit de Trileptal® 60 mg/ml, suspension buvable. Celles-ci soulignent la nécessité de rédiger les prescriptions de ce médicament en millilitres.

Trileptal® 60 mg/ml, suspension buvable est indiqué dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. Le système de délivrance de Trileptal® 60 mg/ml suspension buvable se compose d'un flacon de 250 ml de médicament, d'un adaptateur plastique et d'une seringue de 10 ml, graduée en millilitres, tous les 0,5 millilitres.

Suite à la survenue d'un cas grave de surdosage par Trileptal® 60 mg/ml, suspension buvable chez un enfant, lié à une confusion entre la prescription du traitement en milligrammes et la graduation du système d'administration en millilitres, une table de conversion donnant la posologie en milligrammes et en millilitres a été ajoutée dans la rubrique « Posologie et mode d'administration » du Résumé des Caractéristiques du Produit. De plus, il est dorénavant spécifié que la prescription de Trileptal® 60 mg/ml, suspension buvable, doit être faite en millilitres, afin d'éviter toute erreur potentielle, le dispositif d'administration utilisé avec Trileptal® 60 mg/ml, suspension buvable étant une seringue dont l'unité de mesure est le millilitre.

La notice patient a également été modifiée afin de refléter ces changements. Il y est désormais précisé que dans le cas où la prescription aurait été rédigée par erreur en milligrammes, les patients doivent contacter leur médecin ou leur pharmacien.

Le respect de ces recommandations est important pour la sécurité des patients. Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

Notre service d'Information et Communication Médicales se tient à votre disposition pour vous fournir toute information complémentaire (tel : 01.55.47.66.00 – email : [icm.phfr@novartis.com](mailto:icm.phfr@novartis.com)).

Veillez agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

**Françoise Robinet**  
Directeur Exécutif Affaires Pharmaceutiques  
Pharmacien Responsable

**Patrick Trunet**  
Directeur Exécutif Affaires Cliniques

P.J. Mention légales de Trileptal® 60 mg/ml, suspension buvable

*Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du pharmacien responsable de notre laboratoire.*

**TRILEPTAL 150 mg, 300 mg et 600 mg, comprimé pelliculé. TRILEPTAL 60 mg/ml, suspension buvable (oxcarbazépine).**

**FORMES, PRÉSENTATIONS ET COMPOSITION :** Boîtes de 50 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 10 comprimés pelliculés dosés à 150 mg (ovale gris vert portant une barrette de fractionnement sur chaque face, gravé « T/D » sur une face et « C/G » sur l'autre face), 300 mg (ovale jaune portant une barrette de fractionnement sur chaque face, gravé « TE/TE » sur une face et « CG/CG » sur l'autre face) et 600 mg (ovale rose pâle portant une barrette de fractionnement sur chaque face, gravé « TF/TF » sur une face et « CG/CG » sur l'autre face) d'oxcarbazépine. Excipients (communs) : Noyau : silice colloïdale anhydre ; cellulose microcristalline ; hypromellose ; croscovidone ; stéarate de magnésium ; Pelliculage : hypromellose, macrogol 8000 ; talc ; dioxyde de titane (E171) ; oxyde de fer jaune (E172). Flacon en verre brun (ambéré) de type III, contenant 250 ml de suspension buvable (blanc cassé à légèrement rouge-brun) dosée à 60 mg d'oxcarbazépine pour 1 ml. Les flacons ont un bouchon inviolable et sont conditionnés dans une boîte en carton avec une seringue pour administration orale en polypropylène de 10 ml et un adaptateur. Excipients : parahydroxybenzoate de propyle (E216), saccharine sodique, acide sorbique (E 200), stéarate de macrogol 400, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), arôme prune jaune/citron (contenant de l'éthanol), acide ascorbique (E300), cellulose dispersible, propylène glycol, sorbitol à 70 % (non cristallisable), eau purifiée. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** - Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. - En monothérapie ou en association à un autre traitement antiepileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : En monothérapie comme en association, le traitement par l'oxcarbazépine 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 l'oxcarbazépine à un autre antiepileptique, la dose de ce dernier doit être réduite progressivement lors de l'instauration du traitement. Lors d'associations, la charge médicamenteuse antiepileptique globale du patient étant accrue, il peut être nécessaire de réduire la dose de l'antiepileptique associé et/ou d'augmenter plus lentement la dose de l'oxcarbazépine (cf. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions). L'oxcarbazépine peut être prise avec ou sans aliments. La prescription de Trileptal, suspension buvable doit être donnée en millilitres (voir tableau de conversion ci-dessous qui donne la posologie en milligrammes et en millilitres). La dose prescrite en millilitres doit être arrondie au 0,5 ml le plus proche. Les doses recommandées dans le tableau ci-dessous concernent uniquement les enfants âgés de 6 ans ou plus. Les doses doivent être administrées deux fois par jour.

Dose en milligrammes (à administrer 2 fois/jour)	Dose en millilitres (à administrer 2 fois/jour)	Dose en milligrammes (à administrer 2 fois/jour)	Dose en millilitres (à administrer 2 fois/jour)
45 - 75 mg	1,0 ml	616 - 645 mg	10,5 ml
76 - 105 mg	1,5 ml	646 - 675 mg	11,0 ml
106 - 135 mg	2,0 ml	676 - 705 mg	11,5 ml
136 - 165 mg	2,5 ml	706 - 735 mg	12,0 ml
166 - 195 mg	3,0 ml	736 - 765 mg	12,5 ml
196 - 225 mg	3,5 ml	766 - 795 mg	13,0 ml
226 - 255 mg	4,0 ml	796 - 825 mg	13,5 ml
256 - 285 mg	4,5 ml	826 - 855 mg	14,0 ml
286 - 315 mg	5,0 ml	856 - 885 mg	14,5 ml
316 - 345 mg	5,5 ml	886 - 915 mg	15,0 ml
346 - 375 mg	6,0 ml	916 - 945 mg	15,5 ml
376 - 405 mg	6,5 ml	946 - 975 mg	16,0 ml
406 - 435 mg	7,0 ml	976 - 1005 mg	16,5 ml
436 - 465 mg	7,5 ml	1006 - 1035 mg	17,0 ml
466 - 495 mg	8,0 ml	1036 - 1065 mg	17,5 ml
496 - 525 mg	8,5 ml	1066 - 1095 mg	18,0 ml
526 - 555 mg	9,0 ml	1096 - 1125 mg	18,5 ml
556 - 585 mg	9,5 ml	1126 - 1155 mg	19,0 ml
586 - 616 mg	10,0 ml	1156 - 1185 mg	19,5 ml
		1186 - 1215 mg	20,0 ml

Avant de prendre la suspension buvable, secouer énergiquement le flacon et préparer la dose immédiatement après. La quantité prescrite de suspension buvable doit être prélevée dans le flacon à l'aide de la seringue pour administration orale fournie. La suspension buvable peut être avalée directement à l'aide de la seringue ou mélangée dans un petit verre d'eau juste avant l'administration. Après chaque utilisation, fermer le flacon et essuyer l'extérieur de la seringue à l'aide d'un tissu propre et sec. A doses égales, la suspension buvable et les comprimés pelliculés d'oxcarbazépine sont interchangeables. Les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à tous les patients ayant une fonction rénale normale (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Une surveillance de la concentration plasmatique du médicament n'est pas nécessaire. Les comprimés peuvent être coupés en deux afin d'être avalés plus facilement. Pour les enfants qui ne peuvent avaler ou quand les doses nécessaires ne peuvent pas être administrées en utilisant les comprimés, la présentation Trileptal suspension buvable est disponible. **Adultes : Monothérapie :** Le traitement peut être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8 - 10 mg/kg/jour), répartie en deux prises. La dose pourra être augmentée par paliers 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 2400 mg/jour. Des essais cliniques contrôlés en monothérapie ont montré que la dose de 1200 mg/jour est efficace chez des patients non traités par d'autres antiepileptiques. Néanmoins, une dose de 2400 mg/jour s'est révélée efficace dans les épilepsies réfractaires de patients dont le traitement par d'autres antiepileptiques a été substitué par l'oxcarbazépine en monothérapie. Chez des patients hospitalisés, la posologie a pu être augmentée jusqu'à 2400 mg/jour sur une période de 48 heures. **Traitement en association à un autre traitement antiepileptique :** Le traitement peut être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8 - 10 mg/kg/jour), répartie en deux prises. La dose pourra être augmentée par paliers 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 2400 mg/jour. Lors d'essais cliniques contrôlés avec des traitements associés, des posologies quotidiennes de 600 à 2400 mg se sont avérées efficaces. Cependant, la majorité des patients n'a pu tolérer la dose de 2400 mg/jour sans une réduction de la posologie des antiepileptiques associés, essentiellement en raison des effets indésirables sur le système nerveux central. Dans les études cliniques, des posologies quotidiennes supérieures à 2400 mg/jour n'ont pas été étudiées de façon systématique. Coût de traitement journalier : de 0,84 euro (1 comprimé à 600 mg) à 3,35 euros (4 comprimés à 600 mg) ; et de 1,35 à 5,40 euros (suspension buvable à 60 mg/ml). **Sujets âgés :** L'adaptation de la posologie est recommandée chez le sujet âgé ayant une fonction rénale altérée (cf. Patients présentant une altération de la fonction rénale). Chez les patients présentant un risque d'hyponatémie, se référer au paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi". **Enfants :** En monothérapie comme en association, le traitement peut être instauré avec une dose de 8 - 10 mg/kg/jour, répartie en deux prises. Lors de l'utilisation en association, des effets thérapeutiques sont observés avec une dose d'entretien moyenne d'environ 30 mg/kg/jour. La dose pourra être augmentée par paliers 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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques). L'oxcarbazépine est indiquée chez l'enfant à partir de 6 ans. La tolérance et l'efficacité ont été évaluées dans des essais cliniques contrôlés incluant approximativement 230 enfants âgés de moins de 6 ans (jusqu'à 1 mois). Trileptal n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans, compte-tenu que la tolérance 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 études cliniques portant sur tous les groupes d'âge. Néanmoins, des doses initiales plus faibles peuvent être envisagées si nécessaire. Coût d'un flacon de 250 ml : 33,74 euros. **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. L'oxcarbazépine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une surveillance est donc nécessaire chez ces patients (cf. Propriétés pharmacocinétiques). **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 l'oxcarbazépine peut être instauré 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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques). L'augmentation de la posologie chez l'insuffisant rénal peut nécessiter une surveillance accrue. **Contre-indications :** Hypersensibilité à l'oxcarbazépine ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** 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 l'oxcarbazépine dans environ 25 - 30 % des cas (cf. Effets indésirables). Des réactions d'hypersensibilité peuvent également survenir chez des patients en l'absence d'antécédent d'hypersensibilité à la carbamazépine. En général, si des signes et symptômes évocateurs de réactions d'hypersensibilité apparaissent (cf. Effets indésirables), le traitement par l'oxcarbazépine doit être immédiatement arrêté. Des réactions dermatologiques sévères, incluant syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (Syndrome de Lyell) et érythème polymorphe ont été très rarement signalées lors de l'utilisation de l'oxcarbazépine. Ces réactions dermatologiques sévères peuvent nécessiter une hospitalisation car elles peuvent menacer le pronostic vital et très rarement s'avérer fatales. Ces cas se sont produits chez les enfants et chez les adultes. Le temps moyen d'apparition était de 19 jours. Plusieurs cas isolés de réapparition des ces réactions cutanées sévères ont été signalés lors d'une reprise du traitement par l'oxcarbazépine. Si un patient développe une réaction cutanée avec l'oxcarbazépine, il faudra envisager l'arrêt immédiat de l'oxcarbazépine (à moins que l'étiologie de l'éruption ne soit pas clairement liée au médicament) et la prescription d'un autre antiepileptique doit être envisagée afin d'éviter l'apparition de convulsions. Le traitement par l'oxcarbazépine ne doit pas être instauré chez les patients qui l'ont arrêté à cause d'une réaction d'hypersensibilité (cf. Contre-indications). 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 l'oxcarbazépine. 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 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 cliniques. Ces facteurs de risque peuvent s'appliquer en particulier au sujet âgé. Chez les patients traités par l'oxcarbazépine 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 l'oxcarbazépine (cf. Effets indésirables), 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 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. Étant donné que l'oxcarbazépine peut entraîner, très rarement, une altération de la conduction cardiaque, les patients présentant des troubles de la conduction préexistants (par ex. bloc auriculoventriculaire, arythmie) devront être étroitement surveillés. 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 l'oxcarbazépine envisagée. Les femmes en âge de procréer doivent être averties que la prise de l'oxcarbazépine peut rendre inefficaces les contraceptifs oraux (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Il est recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception, non hormonales, pendant le traitement par l'oxcarbazépine. La prudence est recommandée en cas de consommation d'alcool lors d'un traitement par l'oxcarbazépine car il y a risque de potentialisation des effets sédatifs. Comme pour tous les médicaments antiépileptiques, le traitement par l'oxcarbazépine doit être arrêté progressivement pour diminuer le risque d'augmentation de la fréquence des crises épileptiques. La suspension buvable de l'oxcarbazépine contient moins de 100 mg d'éthanol par prise. Elle contient des parahydroxybenzoates qui peuvent être à l'origine de réactions allergiques (pouvant être retardées). En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints de rares cas d'intolérance héréditaire au fructose. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** **Induction enzymatique :** L'oxcarbazépine et son métabolite actif (le 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 l'oxcarbazépine 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 l'oxcarbazépine, 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 l'oxcarbazépine avait une influence sur les deux principes actifs d'un contraceptif oral (l'éthinylestradiol (EE) et le lévonorgestrel (LNG)). Les valeurs moyennes de l'ASC de l'EE et du LNG étaient diminuées de 48 - 52 % et 32 - 52 %. Par conséquent, un traitement par l'oxcarbazépine peut induire une inefficacité des contraceptifs oraux (cf. Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi). Une autre méthode contraceptive efficace doit être utilisée. **Inhibition enzymatique :** L'oxcarbazépine et son métabolite pharmacologiquement actif (le dérivé monohydroxy, DMH) inhibent la CYP2C19. Par conséquent, des interactions peuvent survenir lors d'administration concomitante de fortes doses d'oxcarbazépine et des médicaments métabolisés par la CYP2C19 (ex. phénytoïne). Les concentrations plasmatiques de phénytoïne ont augmenté jusqu'à 40 %, quand l'oxcarbazépine était administrée à des doses supérieures à 1200 mg/jour (voir le tableau ci-dessous résumant les résultats avec d'autres antiépileptiques). Dans ce cas, une diminution de la dose de phénytoïne peut être nécessaire (cf. Posologie et mode d'administration). **Antiépileptiques :** Les interactions potentielles entre l'oxcarbazépine 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<sub>min</sub>. **Résumé des interactions entre l'oxcarbazépine et les autres médicaments antiépileptiques :**

Antiépileptique administré en association	Influence de l'oxcarbazépine 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'époxy-carbamazépine)	Diminution de 40 %
Clobazam	Non étudié	Pas d'influence
Felbamate	Non étudié	Pas d'influence
Lamotrigine	Légère diminution *	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 %

\* Des résultats préliminaires indiquent que l'oxcarbazépine pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine pouvant avoir une importance chez les enfants mais, le potentiel d'interaction de l'oxcarbazépine semble plus faible à celui observé avec d'autres inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne).

Il a été montré que les puissants inducteurs des enzymes du cytochrome P450 (c'est-à-dire la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital) diminuaient les concentrations plasmatiques de DMH (29 - 40 %) 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 l'oxcarbazépine 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 l'oxcarbazépine, 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 l'oxcarbazépine. **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 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. **Grossesse et allaitement :** **Grossesse :** *Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général :* Il a été montré que la prévalence des malformations chez les enfants nés de mères épileptiques était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % observé dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation du nombre de malformations a été observée sous polythérapie ; cependant, la part de responsabilité du traitement et/ou de la maladie n'a pas été déterminée. Par ailleurs, pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par l'oxcarbazépine ne doit pas être interrompu, l'aggravation de la maladie étant préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus. *Risque lié à l'oxcarbazépine :* Les données cliniques sur l'exposition au produit pendant la grossesse sont encore insuffisantes pour déterminer le potentiel tératogène de l'oxcarbazépine. Les études chez l'animal ont montré une augmentation de la mortalité embryonnaire, un retard du développement et des malformations à des doses materno-toxiques (cf. Données de sécurité précliniques). 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. - Les patientes devront être averties d'une augmentation possible du risque de malformations et l'opportunité d'un diagnostic anténatal devra leur être proposée. - Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par l'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 :* Les 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 supplémentation n'est pas démontrée, un diagnostic anténatal spécifique doit être proposé même aux femmes supplémentées en acide folique. Chez le nouveau-né : Des syndromes hémorragiques dus aux médicaments antiépileptiques ont été rapportés chez les nouveau-nés. 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 au moment de la naissance. **Allaitement :** L'oxcarbazépine et son métabolite actif (DMH) sont excrétés dans le lait maternel. Un rapport de concentrations lait/plasma sont de 0,5 % a été trouvé. Les effets chez le nouveau-né exposé ne sont pas connus. Par conséquent, l'utilisation de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée pendant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** L'utilisation d'oxcarbazépine a été associée à des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses et une somnolence (cf. Effets indésirables). Par conséquent, les patients doivent être avertis que leurs capacités physiques et/ou mentales requises pour l'utilisation de machines ou la conduite de véhicules peuvent être altérées. **Effets indésirables :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : somnolence, céphalées, vertiges, diplopie, nausées, vomissements et fatigue qui apparaissent chez plus de 10 % des patients. Le profil des effets indésirables par système ou organe est basé sur les effets indésirables survenus dans les études cliniques et évalués comme étant liés à l'oxcarbazépine. Sont également pris en compte les effets indésirables cliniquement significatifs observés lors d'un usage compassionnel et depuis la commercialisation du produit. *Estimation de la fréquence : très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 - < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000 - < 1/100 ; rare : ≥ 1/10000 - < 1/1000 ; très rare : < 1/10000.*

Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent Très rare	Leucopénie Thrombopénie
Affection du système immunitaire	Très rare	Hypersensibilité (caractérisé par des symptômes tels que : anomalies de la fonction hépatique, éruptions cutanées, fièvre, adénopathies, éosinophilie, arthralgie)
Affections métaboliques et nutritionnelles	Fréquent Très rare	Hyponatrémie Hyponatrémie s'accompagnant de signes et symptômes tels que convulsions, confusions, troubles de la conscience, encéphalopathie (voir aussi : Affections du Système Nerveux pour d'autres effets indésirables), troubles visuels (par exemple vision floue), vomissements, nausées
Affections psychiatriques	Fréquent	Confusion, dépression, apathie, agitation (ex. nervosité), instabilité émotionnelle

Affections du système nerveux	Très fréquent Fréquent	Somnolence, céphalées, vertiges Ataxie, tremblements, nystagmus, troubles de l'attention, amnésie
Affections oculaires	Très fréquent Fréquent	Diplopie Vision floue, troubles oculaires
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Très rare	Arythmie, bloc auriculo-ventriculaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent Très rare	Nausées, vomissements Diarrhées, constipation, douleur abdominale Pancréatite et/ou élévation des lipases et/ou amylases
Affections hépatobiliaires	Très rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Peu fréquent Très rare	Eruptions cutanées, acné, alopecie Urticaire Angioedème, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (Syndrome de Lyell) et érythème polymorphe (cf. Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Lupus érythémateux disséminé
Troubles généraux et anomalies du site d'administration	Très fréquent Fréquent	Fatigue Asthénie
Investigations	Peu fréquent	Élévation des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines

Très rarement une hyponatrémie cliniquement significative (sodium < 125 mmol/l) accompagnée des signes ou des symptômes cliniques peut survenir pendant le traitement. Bien qu'elle soit généralement mise en évidence pendant les trois premiers mois de traitement, certains patients ont présenté une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/l plus d'un an après l'instauration du traitement (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Surdosage** : Des cas isolés de surdosage ont été rapportés. La dose maximale absorbée était d'environ 24000 mg. Dans tous les cas, les patients ont guéri avec un traitement symptomatique. Les symptômes de surdosage comprennent somnolence, vertiges, nausées, vomissements, hyperkinésie, hyponatrémie, ataxie et nystagmus. 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. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : ANTIÉPILEPTIQUES / Code ATC : N03 A F 02. L'activité pharmacologique de l'oxcarbazépine est liée essentiellement à son métabolite (DMH) (cf. Propriétés pharmacocinétiques – Métabolisme). 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 hyperexcitables, 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-dépendants contribuent également aux effets anticonvulsifs. Il n'a pas été observé d'interactions significatives avec les neurotransmetteurs cérébraux ou les sites des récepteurs modulateurs. 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 Rhesus 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 anticonvulsif) sur les crises tonico-cloniques. **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : Après administration orale, l'oxcarbazépine est complètement absorbée et largement transformée en son métabolite pharmacologiquement actif (DMH). Après administration d'une dose unique de 600 mg de l'oxcarbazépine à des volontaires sains de sexe masculin, à jeun, la valeur moyenne de la Cmax du DMH était de 34 lmo/l, avec une valeur médiane correspondante de tmax 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 correspondait 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, l'oxcarbazépine peut être prise 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. **Métabolisme** : L'oxcarbazépine est rapidement métabolisée par des enzymes cytosoliques hépatiques en DMH qui est le principal responsable de l'effet pharmacologique de l'oxcarbazépine. Le DMH est lui-même métabolisé par conjugaison à l'acide glucuronique. Une faible quantité (4 % de la dose) est oxydée en un métabolite pharmacologiquement 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. **Relation proportionnelle avec la dose** : L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques du DMH est atteint en 2 à 3 jours lorsque l'oxcarbazépine est administrée deux fois par jour. A l'état d'équilibre, pour des doses allant de 300 à 2400 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. L'oxcarbazépine n'a pas été étudiée 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 d'oxcarbazépine 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 de l'oxcarbazépine 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. **Sujets âgés** : Après l'administration de doses uniques (300 mg) et multiples (600 mg par jour) de l'oxcarbazépine 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 donc pas nécessaires. **Sexe** : Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez l'enfant, l'adulte ou les patients âgés. **Données de sécurité préclinique** : Les données des études précliniques de toxicité à doses répétées, 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. Un tel phénomène n'ayant jamais été signalé chez des patients, la signification clinique de ces observations chez le rat demeure inconnue. 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. Les études chez l'animal ont montré des augmentations de l'incidence de la mortalité embryonnaire et un léger retard du développement anténatal et/ou postnatal aux doses toxiques pour la mère. Une augmentation des malformations fœtales chez le rat a été observée dans l'une des huit études d'embryotoxicité qui ont été réalisées avec l'oxcarbazépine ou son métabolite pharmacologiquement actif (DMH) à une dose qui était également toxique pour la mère (cf. Grossesse et allaitement). Dans les études de carcinogénicité, 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 l'oxcarbazépine. Les tumeurs testiculaires peuvent avoir été induites par des concentrations élevées d'hormone lutéinisante. 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 déterminé. Ainsi la signification clinique de ces tumeurs est inconnue. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : Comprimés et suspension buvable : 3 ans. Suspension buvable : à conserver maximum 7 semaines après la première ouverture du flacon. **Précautions particulières de conservation** : Pas de précautions particulières de conservation. **Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination** : Pas d'exigences particulières. Liste II. AMM 353 570.1 (2000, révisée 2005) : 50 comprimés dosés à 150 mg. Prix : 11,85 euros. AMM 353 572.4 (2000, révisée 2005) : 50 comprimés dosés à 300 mg. Prix : 23,14 euros. AMM 353 574.7 (2000, révisée 2005) : 50 comprimés dosés à 600 mg. Prix : 41,91 euros. AMM 357 901.2 (2001, révisée 2005) : 250 ml en flacon (verre brun). Prix : 33,74 euros. Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agréé Collect.

Novartis Pharma S.A.S, 2 et 4, rue Lionel Terray, 92500 Rueil-Malmaison - Tél : 01.55.47.60.00 - Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00 - icm.phr@novartis.com