

Monographie de produit

^{Pr}**TARO-CARBAMAZEPINE en comprimés (200 mg)**
(comprimés de carbamazépine, norme de Taro)

^{Pr}**TARO-CARBAMAZEPINE en comprimés à croquer (100 mg et 200 mg)**
(comprimés à croquer de carbamazépine)

^{Pr}**TARO-CARBAMAZEPINE en comprimés à libération contrôlée (200 mg et 400 mg)**
(comprimés à libération contrôlée de carbamazépine, norme de Taro)

^{Pr}**TARO-CARBAMAZEPINE en suspension (100 mg/c. à thé [(5 mL)])**
(suspension orale de carbamazépine, USP)

Anticonvulsivant

Soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau

Antimaniaque

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario)
L6T 1C1

Date de révision :
31 mai 2013

Numéro de contrôle 155663

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **TARO-CARBAMAZEPINE en comprimés (200 mg)**
(comprimés de carbamazépine, norme de Taro)

^{Pr} **TARO-CARBAMAZEPINE en comprimés à croquer (100 mg et 200 mg)**
(comprimés à croquer de carbamazépine)

^{Pr} **TARO-CARBAMAZEPINE en comprimés à libération contrôlée (200 mg et 400 mg)**
(comprimés de carbamazépine à libération contrôlée, norme de Taro)

^{Pr} **TARO-CARBAMAZEPINE en suspension (100 mg/c. à thé [(5 mL)])**
(suspension orale de carbamazépine, USP)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

1. Anticonvulsivant
2. Soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau
3. Antimaniaque

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TARO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) est doté de propriétés anticonvulsivantes qui se sont révélées utiles dans le traitement des crises épileptiques partielles (simples ou complexes), secondairement généralisées ou non, et des crises tonico-cloniques généralisées. On a observé un léger effet psychotrope dans certains cas d'épilepsie et de syndromes localisés, qui semblerait être attribuable à la carbamazépine.

Études cliniques

Les données qui appuient l'efficacité de la carbamazépine en tant qu'anticonvulsivant sont fondées sur des études comparatives avec un médicament de référence auxquelles ont pris part des sujets victimes des crises épileptiques suivantes :

1. crises partielles à symptomatologie simple ou complexe;
2. crises tonico-cloniques généralisées;
3. combinaison des crises ci-dessus ou autres crises épileptiques partielles ou généralisées.

La carbamazépine supprime ou atténue la douleur liée à la névralgie du trijumeau, souvent en 24 à 48 heures.

La carbamazépine administrée en monothérapie ou en association avec le lithium ou les neuroleptiques s'est révélée utile dans le traitement de la manie aiguë et dans le traitement prophylactique des troubles bipolaires (maniaco-dépressifs).

Comme c'est le cas avec d'autres composés tricycliques, la carbamazépine exerce une action anticholinergique modérée qui est la cause de certains de ses effets secondaires. Une tolérance envers l'action de la carbamazépine peut se manifester après quelques mois de traitement, et il faut chercher à la dépister. La carbamazépine peut supprimer l'automatisme ventriculaire par son effet dépresseur de membrane qui ressemble à celui de la quinidine et de la procainamide, associé à la suppression de la dépolarisation de phase 4 de la fibre myocardique.

Un certain nombre de chercheurs ont signalé une détérioration des anomalies électroencéphalographiques en relation avec des altérations focales, et une plus grande fréquence d'enregistrements indiquant une activité bêta nulle lors de l'emploi de la carbamazépine en polythérapie.

Pharmacocinétique clinique

L'absorption de la carbamazépine chez l'être humain est relativement lente. Après l'administration orale d'une dose unique de comprimés de carbamazépine et de comprimés à croquer de carbamazépine, les concentrations plasmatiques maximales de carbamazépine inchangée sont atteintes en 4 à 24 heures. En ce qui concerne la quantité de carbamazépine absorbée, il n'existe pas de différence pertinente sur le plan clinique entre les diverses formes posologiques. Par contre, l'absorption de la suspension de carbamazépine est plus rapide que celle des comprimés, la concentration plasmatique atteignant son maximum en 2 heures. Quand elle est administrée 2 fois par jour, la suspension entraîne des pics et des creux plus marqués que ceux que l'on constate avec les comprimés. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont comparables entre la suspension de carbamazépine administrée 3 fois par jour et les comprimés de carbamazépine administrés 2 fois par jour, pour autant que la dose quotidienne totale soit la même.

Quelle que soit la présentation de la carbamazépine, l'ingestion de nourriture n'exerce pas une influence significative sur le taux d'absorption du médicament et la quantité absorbée.

Lorsque les comprimés de carbamazépine à libération contrôlée sont administrés en doses multiples, la concentration maximale moyenne dans le plasma est plus faible sans qu'il y ait toutefois une réduction de la concentration minimale moyenne. Cela a pour effet de diminuer la fréquence des manifestations indésirables intermittentes liées aux concentrations du médicament. Il en résulte également que les concentrations plasmatiques demeurent stables en grande partie durant toute la journée, ce qui permet d'adopter une posologie de deux prises par jour.

La carbamazépine se lie aux protéines sériques dans une proportion de 70 à 80 %. La concentration de substance inchangée dans la salive rend compte de la portion non liée aux protéines présente dans le sérum (20 à 30 %).

La demi-vie d'élimination de la carbamazépine inchangée dans le plasma est en moyenne de 36 heures environ après l'administration d'une dose orale unique; par ailleurs, après l'administration de plusieurs doses, ce qui cause l'auto-induction d'enzymes hépatiques, elle est en moyenne de 16 à 24 heures seulement, selon la durée du traitement. Chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant avec d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques, on a observé des demi-vies d'une moyenne de 9 à 10 heures. Une étude portant sur 39 enfants (âgés de 3 à 10 ans) et 79 adultes (âgés de 15 à 65 ans) a révélé que l'élimination de la carbamazépine pourrait être légèrement plus élevée chez les enfants, ce qui laisserait entendre que ceux-ci pourraient nécessiter des doses de carbamazépine plus élevées (en mg/kg) que les adultes.

Seulement 2 à 3 % de la dose, qu'elle soit administrée en une seule prise ou en plusieurs prises, est excrétée inchangée dans l'urine. Environ 30 % de la carbamazépine est éliminée par les reins après métabolisation en époxyde. Le métabolite principal de la carbamazépine, actif sur le plan pharmacologique, est le 10,11-époxyde. En moyenne la demi-vie d'élimination plasmatique de ce métabolite actif est d'environ 6 heures après l'administration orale de doses uniques de l'époxyde lui-même.

Chez l'être humain, le principal métabolite urinaire de la carbamazépine est le dérivé trans-diol qui provient du 10,11-époxyde; une petite quantité d'époxyde est transformée en 9-hydroxyméthyl-10-carbamoyl-acridan. Les autres produits importants de biotransformation comprennent divers composés monohydroxylés, de même que le N-glucuronide de carbamazépine produit par l'UGT2B7.

Chez les patients atteints d'épilepsie, la concentration plasmatique de carbamazépine à l'état d'équilibre se situe généralement dans un intervalle de 4 et 10 µg/mL.

Études comparatives de biodisponibilité

Comprimés de carbamazépine - libération immédiate

Une étude de biodisponibilité a été effectuée afin d'établir la bioéquivalence entre Taro-Carbamazépine en comprimés à libération immédiate et le produit de marque.

Une étude pivotale de bioéquivalence randomisée, en dose unique, de deux périodes avec inversion de carbamazépine de test en comprimés à libération immédiate à 200 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.) avec carbamazépine de référence en comprimés à libération immédiate à 200 mg (Tegretol^{MD} 200 mg, Novartis Pharmaceuticals, Canada) a été menée à jeun chez des 23 hommes sujets en bonne santé.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité
Comprimés à libération immédiate à 200 mg

Carbamazépine ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) De données mesurées non-corrigées relativement à la puissance Moyenne géométrique par les moindres carrés Moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
SSC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	122,58 127,77 (26,17)	123,80 125,36 (15,99)	99,01	87,57 – 111,94
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2,56 2,58 (15,48)	2,46 2,51 (22,56)	103,89	99,96 – 107,97
T _{max} ‡ (h)	13,42 (36,38)	12,13 (41,58)		

* Taro-Carbamazépine, comprimés à libération immédiate à 200 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)

† Tegretol^{MD}, comprimés à 200 mg (Novartis Pharmaceuticals, Canada) acheté au Canada

‡ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el} , n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de K_{el} , comme le $T_{1/2}$ et la SSC_1 ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Comprimés à libération contrôlée

Trois études de biodisponibilité ont été effectuées afin d'établir la bioéquivalence entre Taro-Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée et le produit de marque.

Les résultats des trois études sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Étude croisée à deux critères, portant sur des doses multiples, menée à jeun

Comprimés à libération contrôlée de carbamazépine (1 x 400 mg)

Carbamazépine (de données mesurées)

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %)

PARAMÈTRE	Taro-Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée à 400 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol ^{MD} CR* Comprimés à 400 mg (Ciba Geigy Canada)	Rapport des moyennes (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC ₀₋₁₂ (ng h/mL)	83 516 84 836 (18 %)	84 588 85 802 (17 %)	99	95 - 102
C _{max0-12} (ng/mL)	7 744 7 877 (18 %)	7 793 7 913 (18 %)	99	95 - 104
C _{min0-12} (ng/mL)	6 093 6 197 (18 %)	6 257 6 374 (20 %)	97	93 - 102
T _{max0-12} (h)	3 (45 %)	4 (42 %)		
Fluctuation (% Cav)	22 (28 %)	21 (27 %)		

Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %) pour T_{max} et Fluctuation.

*acheté au Canada

Étude croisée à trois critères, portant sur une dose unique, menée à jeun

Comprimés à libération contrôlée de carbamazépine (1 x 400 mg)

Carbamazépine (de données mesurées)

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %)

PARAMÈTRE	Taro-Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée à 400 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol ^{MD} CR* Comprimés à 400 mg (Ciba Geigy Canada)	Rapport des moyennes (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	120 626 123 331 (20 %)	13 3019 13 5128 (17 %)	91	87 - 95
C _{max} (ng/mL)	2 236,5 2 287 (21 %)	2 387 2 413 (15 %)	94	90 - 98
T _{max} (h)	33 (34 %)	28 (33 %)		

Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %) pour T_{max} et T_{1/2}.

* acheté au Canada

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de K_{el}, comme le T_{1/2} et la SSC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Étude croisée à deux critères, portant sur une dose unique, menée après un repas

Comprimés à libération contrôlée de carbamazépine (1 x 400 mg)

Carbamazépine (de données mesurées)

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %)

PARAMÈTRE	Taro-Carbamazépine en comprimés à libération contrôlée à 400 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol ^{MD} CR* Comprimés à 400 mg (Ciba Geigy Canada)	Rapport des moyennes (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	165 181 167 536 (17 %)	154 065 156 613 (17 %)	107	105 - 110
C _{max} (ng/mL)	3 055,4 3 097,7 (17 %)	2 896,0 2 921,4 (13 %)	106	103 - 109
T _{max} (h)	24,1 (28 %)	23,1 (25 %)		

Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %) pour T_{max} et T_{1/2}.

* acheté au Canada

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de K_{el}, comme le T_{1/2} et la SSC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Comprimés à croquer

Deux études de biodisponibilité ont été effectuées afin d'établir la bioéquivalence entre Taro-Carbamazépine en comprimés à croquer et le produit de marque.

Les résultats des deux études sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Étude croisée à deux critères, portant sur une dose unique, menée à jeun

Comprimés à croquer (1 x 200 mg)
Carbamazépine (de données mesurées et transformées)
non-corrigées relativement à la puissance
Moyenne géométrique par les moindres carrés
Moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %)

PARAMÈTRE	Taro-Carbamazépine en comprimés à croquer à 200 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol Chewtabs ^{MD*} 200 mg (Novartis Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	115 138,04 116 314,33 (13,64)	109 777,59 113 494,35 (22,97)	104,88	96,95 – 113,46
C _{max} (ng/mL)	2467,54 2 480,22 (9,64)	2450,08 2507,89 (18,07)	100,71	93,73 – 108,21
T _{max} (h)	7,38 (44,68)	6,00 (49,42)		

Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %) pour T_{max} et T_{1/2}.

* acheté au Canada

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de K_{el}, comme le T_{1/2} et la SSC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Étude croisée à deux critères, portant sur une dose unique, menée après un repas

Comprimés à croquer (1 x 200 mg)
Carbamazépine (de données mesurées et transformées)
non-corrigées relativement à la puissance
Moyenne géométrique par les moindres carrés
Moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %)

PARAMÈTRE	Taro-Carbamazépine en comprimés à croquer à 200 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)	Tegretol Chewtabs ^{MD*} 200 mg (Novartis Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC ₀₋₇₂ (ng h/mL)	113 415,24 114 203,16 (11,81)	111 361,80 111 985,11 (10,97)	101,84	98,95 – 104,82
C _{max} (ng/mL)	2644,22 2652,59 (8,05)	2578,64 2589,71 (9,74)	102,54	100,00 – 105,15
T _{max} (h)	7,95 (32,51)	7,20 (31,99)		

Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %) pour T_{max} et T_{1/2}.

* acheté au Canada

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de K_{el}, comme le T_{1/2} et la SSC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Suspension orale

Deux études de biodisponibilité ont été effectuées afin d'établir la bioéquivalence entre la suspension orale Taro-Carbamazépine et le produit de marque.

Une étude de bioéquivalence croisée et randomisée avec inversion de traitement de la suspension de carbamazépine administrée en dose unique a été menée à jeun chez des hommes adultes volontaires en bonne santé, âgés de 18 à 45 ans (n = 23) pour comparer la vitesse et l'ampleur de l'absorption de la suspension orale Taro-Carbamazépine à 100 mg/5 mL à celles du produit de référence canadien, la suspension orale Tegretol, à 100 mg/5 mL, fabriquée par Novartis Canada.

Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Suspension de carbamazépine à 100 mg/5 mL

Carbamazépine (100 mg/5 mL) De données mesurées non-corrigées relativement à la puissance Moyenne géométrique par les moindres carrés Moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
SSC ₀₋₇₂ (µg*h/mL)	76,85 77,79 (14,771)	76,59 77,58 (15,726)	100,33	98,42 – 102,28
C _{max} (µg/mL)	1,84 1,86 (15,025)	1,84 1,87 (16,496)	99,54	94,60 – 104,73
T _{max} ‡ (h)	2,04 (85,42)	1,82 (68,38)		

* Suspension orale Taro-Carbamazépine à 100 mg/5 mL (Taro Pharmaceutical Industries Ltd.)

† Suspension orale Tegretol^{MD} à 100 mg/5 mL (Novartis Canada)

‡ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de K_{el}, comme le T_{1/2} et la SSC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

Une étude de bioéquivalence croisée randomisée avec inversion de traitement de la suspension de carbamazépine administrée en dose unique a été menée à jeun chez des hommes adultes volontaires en bonne santé, âgés de 18 à 45 ans (n = 24) pour comparer la vitesse et l'ampleur de l'absorption de la suspension orale Taro-Carbamazépine à 100 mg/5 mL à celles du produit de référence canadien, la suspension orale Tegretol, à 100 mg/5 mL, fabriquée par Novartis Canada.

Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Suspension de carbamazépine à 100 mg/5 mL

Carbamazépine (100 mg/5 mL) De données mesurées non-corrigées relativement à la puissance Moyenne géométrique par les moindres carrés Moyenne arithmétique (Coefficient de variation (CV) %)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
SSC ₀₋₇₂ (µg*h/mL)	72,80 73,19 (10,7)	73,53 73,88 (9,8)	99,01	96,97-101,1
C _{max} (µg/mL)	1,53 1,54 (12,06)	1,50 1,51 (11,96)	102,23	99,51-105,02
T _{max} § (h)	7,63 (46,86)	7,33 (39,94)		

* Suspension orale Taro-Carbamazépine à 100 mg/5 mL (Taro Pharmaceuticals Inc.)

† Suspension orale Tegretol^{MD} à 100 mg/5 mL (Novartis Canada)

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la carbamazépine, la constante d'élimination terminale, K_{el}, n'a pu être estimée de manière fiable dans cette étude et par conséquent, les paramètres dérivés de K_{el}, comme le T_{1/2} et la SSC₁ ne sont pas fournis par le tableau sommaire.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

- A. **Épilepsie** : TARO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) est indiqué comme anticonvulsivant administré seul ou en association à d'autres anticonvulsivants.

La carbamazépine est inefficace dans le traitement des absences épileptiques et des crises myocloniques ou atoniques; elle ne prévient pas la généralisation de la décharge épileptique. En outre, une exacerbation des crises peut parfois survenir chez les patients atteints d'absences atypiques.

- B. **Névralgie du trijumeau** : TARO-CARBAMAZEPINE est indiqué dans le soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau seulement durant les périodes d'exacerbation de la névralgie du trijumeau essentielle ou primaire (tic douloureux). On ne doit pas l'utiliser en prophylaxie durant les périodes de rémission. Chez certains patients, TARO-CARBAMAZEPINE a soulagé la névralgie glosso-pharyngienne. Chez les patients qui ne répondent pas à TARO-CARBAMAZEPINE ou qui auraient une sensibilité connue à ce médicament, on doit considérer l'utilisation d'autres traitements classiques.

La carbamazépine n'est pas un simple analgésique et on ne doit pas l'utiliser pour soulager les douleurs bénignes du visage ou les céphalées.

- C. **Traitement de la manie aiguë et prophylaxie des troubles bipolaires (maniaco-dépressifs)** : On peut administrer TARO-CARBAMAZEPINE en monothérapie ou en traitement d'appoint au lithium dans le traitement de la manie aiguë ou en prophylaxie dans les troubles bipolaires (maniaco-dépressifs) chez les patients qui ne répondent pas

ou qui ne tolèrent pas les médicaments antimaniacs traditionnels. La carbamazépine peut être utile en remplacement des neuroleptiques chez ces patients. Chez les patients qui souffrent de manie grave, de manie dysphorique ou à cycle rapide et qui ne répondent pas au lithium, il se peut qu'on obtienne une réponse positive avec un traitement par la carbamazépine.

Il importe de noter que les recommandations ci-dessus sont fondées sur une vaste expérience clinique et un certain nombre d'études cliniques comparatives (avec d'autres agents actifs).

CONTRE-INDICATIONS

On ne doit pas administrer TARO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) aux patients dont l'anamnèse révèle une maladie hépatique, des antécédents d'aplasie médullaire ou de porphyrie hépatique (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive) ou une maladie du sang importante.

TARO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être administré immédiatement avant ou après un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou en même temps que cet agent (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

Jusqu'à ce que les résultats des études d'interactions médicamenteuses soient connus, l'administration concomitante de TARO-CARBAMAZEPINE et de voriconazole est contre-indiquée. L'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) est au nombre des enzymes qui interviendraient dans le métabolisme du voriconazole. Conséquemment, l'administration conjointe de TARO-CARBAMAZEPINE, un puissant inducteur du CYP3A4, pourrait amoindrir l'effet thérapeutique du voriconazole (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Effets de TARO-CARBAMAZEPINE sur les concentrations plasmatiques d'agents concomitants**).

TARO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être administré aux patients présentant un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PRÉCAUTIONS**).

Étant donné que TARO-CARBAMAZEPINE présente une structure chimique ayant une grande similitude avec les composés tricycliques comme l'amitriptyline, la trimipramine, l'imipramine ou leurs analogues ou métabolites, on ne doit pas l'administrer aux patients qui présentent une hypersensibilité connue aux composés tricycliques, à la carbamazépine ou à l'un des ingrédients des comprimés ou de la suspension (voir **INFORMATION PHARMACEUTIQUE**).

MISES EN GARDE

SYSTÈME SANGUIN : Au cours de l'administration de la carbamazépine, des effets indésirables graves, quoique peu fréquents, ont été signalés (très rares cas d'agranulocytose et d'anémie aplasique ayant entraîné la mort). Des cas de leucopénie, de thrombocytopénie et d'ictère hépatocellulaire ou cholestatique et d'hépatite ont également été signalés. Il faut toutefois noter que, dans la plupart des cas, la leucopénie et la thrombocytopénie ont été passagères et n'ont pas été le signe d'une anémie aplasique ou d'une agranulocytose. Il importe donc d'employer TARO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) avec prudence et d'exercer une surveillance médicale étroite, assortie de fréquents examens de laboratoire, pendant toute la durée du traitement afin de dépister aussitôt que possible tout signe ou symptôme de dyscrasie sanguine. Il faut cesser l'administration de TARO-CARBAMAZEPINE à la moindre manifestation de dépression médullaire osseuse importante (voir PRÉCAUTIONS).

RÉACTIONS CUTANÉES : Syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : Des réactions cutanées graves et parfois mortelles, comprenant l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées en association avec l'emploi de la carbamazépine. Selon les estimations, la fréquence de ces réactions varie de 1 à 6 cas par 10 000 nouveaux utilisateurs dans les pays de race blanche principalement, mais le risque serait quelque 10 fois plus élevé dans certains pays d'Asie (p. ex., Taiwan, Malaisie et Philippines).

Les allèles HLA (*Human Leukocyte Antigens*)-A*3101 et HLA-B*1502 peuvent être des facteurs de risque de survenue de graves réactions cutanées dues au médicament. Des études à l'échelle du génome, menées de façon rétrospective auprès de populations japonaises et nord-européennes, ont permis de constater un lien entre les réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose exanthématique aiguë généralisée et éruption cutanée maculopapulaire) associée à l'emploi de la carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A*3101 chez ces patients. De même, des études ayant réuni de faibles échantillons de patients chinois d'ethnie Han ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle HLA-B*1502, une variante héréditaire du gène HLA-B, qui se retrouve presque

exclusivement chez les individus originaires d'Asie†. Par conséquent, on recommande aux médecins d'envisager le dépistage par génotype des allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 dans les populations qui présentent une prédisposition génétique (voir MISES EN GARDE - Ascendance et allèle du gène HLA-A et Ascendance et allèle du gène HLA-B). Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus de renseignements, l'emploi de TARO-CARBAMAZÉOINE et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les porteurs des allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 (voir MISES EN GARDE - Ascendance et allèle du gène HLA-A; MISES EN GARDE - Ascendance et allèle du gène HLA-B ainsi que MISES EN GARDE - Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B ci-après).

Traitement recommandé en cas de réaction cutanée : On doit cesser l'administration de TARO-CARBAMAZÉPINE au moindre signe d'éruption cutanée, sauf si le médicament n'est manifestement pas en cause. En présence de signes ou de symptômes évocateurs du syndrome de Stevens-Johnson ou d'une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, on ne doit pas reprendre l'administration de ce médicament mais plutôt envisager un traitement de rechange. Il faut éviter l'emploi d'antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse chez les patients victimes d'une réaction cutanée grave pendant le traitement par TARO-CARBAMAZÉPINE.

CARCINOGENICITÉ : Des études de toxicité à long terme chez les rats ont révélé la possibilité d'effets carcinogènes (voir TOXICOLOGIE). Par conséquent, avant de prescrire TARO-CARBAMAZÉPINE à un patient, il faut peser le risque que cela comporte par rapport aux avantages éventuels.

† Les taux suivants donnent un aperçu de la prévalence de l'allèle HLA-B*1502 dans diverses populations. Ainsi, la proportion des porteurs de l'allèle HLA-B*1502 s'établit à plus de 15 % parmi les habitants de Hong Kong, de Thaïlande, de Malaisie et de certaines parties des Philippines, alors qu'elle est d'environ 10 % à Taiwan et de 4 % dans la Chine du Nord. Chez les habitants de l'Asie du Sud, y compris l'Inde, le taux de prévalence de l'allèle HLA-B*1502 se situe à mi-chemin, entre 2 et 4 % en moyenne, mais peut se révéler supérieur dans certains groupes. L'allèle HLA-B*1502 est présent chez < 1 % de la population du Japon et de la Corée, et pratiquement absent chez les personnes qui ne sont pas d'origine asiatique (p. ex., Blancs, Afro-Américains, Hispaniques et autochtones des États-Unis). Les taux de prévalence estimés ont leurs limites du fait de la grande variabilité observée à l'intérieur des groupes ethniques, de la difficulté de confirmer l'ascendance et de la probabilité de mixité.

De plus en plus de données font état du rôle des différents allèles HLA dans la prédisposition des patients à des réactions indésirables à médiation immunitaire.

Ascendance et allèle du gène HLA-A

La fréquence de l'allèle HLA-A*3101, une variante héréditaire du gène HLA-A, varie grandement d'un groupe ethnique à un autre. La fréquence de cet allèle est estimée à moins de 5 % dans la majorité des populations d'Europe, d'Australie, d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Nord, bien qu'il existe quelques exceptions où cette fréquence varie de 5 à 12 %. Une fréquence supérieure à 15 % a été estimée dans certains groupes ethniques d'Amérique du Sud (Argentine et Brésil), d'Amérique du Nord (Navajo et Sioux, aux États-Unis, et Seris, dans l'État de Sonora, au Mexique) et du sud de l'Inde (Tamil Nadu); une fréquence de 10 à 15 % a été observée dans d'autres groupes ethniques autochtones de ces mêmes régions.

Il convient d'envisager le dépistage de l'allèle HLA-A*3101 chez les patients qui descendent de populations qui présentent une prédisposition génétique (par exemple, patients issus des populations suivantes : japonaises ou blanches, autochtones des Amériques, hispaniques, sud-indiennes, et personnes d'ascendance arabe), avant d'amorcer le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE (voir MISES EN GARDE – Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B). On doit éviter d'employer TARO-CARBAMAZEPINE chez les patients porteurs de l'allèle HLA-A*3101, à moins que les bienfaits éventuels l'emportent clairement sur les risques. Le dépistage n'est généralement pas recommandé chez les patients qui reçoivent déjà TARO-CARBAMAZEPINE, étant donné que le risque de survenue du syndrome de Stevens-Johnson/d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, de pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, et d'éruption cutanée maculopapulaire est principalement confiné aux premiers mois de traitement, sans égard à l'état de porteur ou non de l'allèle HLA-A*3101 (voir MISES EN GARDE – Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B).

Ascendance et allèle du gène HLA-B

Des études ayant réuni de faibles échantillons de patients chinois de l'ethnie Han ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle héréditaire HLA-B*1502 du gène HLA-B, qui se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'Asie. Selon les résultats de ces études, la présence de l'allèle HLA-B*1502 pourrait contribuer à accroître le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse lié à la carbamazépine chez les patients d'ascendance asiatique. Les médecins devraient par conséquent envisager le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B*1502 chez ces patients. Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information, l'emploi de TARO-CARBAMAZEPINE et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est à éviter chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502.

Limites importantes du génotypage des gènes HLA-A et HLA-B

Le dépistage par génotypage des allèles HLA-A*3101 et HLA-B*1502 a des limites importantes et ne doit jamais se substituer à la vigilance clinique et à une prise en charge adéquates du patient. De nombreux patients porteurs de l'allèle HLA-A*3101 et traités par TARO-CARBAMAZEPINE ne souffriront pas d'un syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, de pustulose exanthématique aiguë généralisée ni d'éruption cutanée maculopapulaire. En revanche, les patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-A*3101, quel que soit le groupe ethnique, peuvent tout de même présenter ces réactions indésirables graves. De même, nombreux sont les porteurs asiatiques de l'allèle HLA-B*1502 traités à l'aide de TARO-CARBAMAZEPINE qui seront épargnés par le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, alors que des patients d'autres origines ethniques non porteurs de l'allèle ne le seront pas. Cette dernière éventualité est toutefois plus rare. Aucune étude n'a été menée sur le rôle d'autres facteurs tels la dose d'antiépileptiques, l'observance thérapeutique, la prise d'autres médicaments en parallèle, la présence d'affections concomitantes et le degré de surveillance dermatologique dans l'apparition de la morbidité connexe de ces réactions indésirables cutanées graves.

Il faut par ailleurs se rappeler que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse apparaissent, le cas échéant, au cours des premiers mois suivant l'instauration du traitement par la carbamazépine chez plus de 90 % des sujets. Il est bon d'en tenir compte avant de décider de soumettre à un dépistage génétique un patient à risque actuellement sous TARO-CARBAMAZEPINE.

On a constaté que le repérage des sujets porteurs de l'allèle HLA-B*1502 et le fait d'éviter le traitement par la carbamazépine chez ces derniers réduisent la fréquence des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse associés à la carbamazépine.

Si des signes ou des symptômes évocateurs d'une réaction cutanée grave telle que le syndrome de Stevens-Johnson ou l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse apparaissent, cesser immédiatement l'administration de TARO-CARBAMAZEPINE.

Hypersensibilité

L'administration de TARO-CARBAMAZEPINE peut déclencher des réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes, entre autres la peau, le foie (notamment les canaux biliaires intrahépatiques), les organes hématopoïétiques et le système lymphatique, soit de manière isolée ou généralisée (voir la section **Effets indésirables**).

L'allèle HLA-A*3101 a été associé à la survenue de cas de syndrome d'hypersensibilité, y compris l'éruption cutanée maculopapulaire.

En général, on doit cesser immédiatement le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE en présence de signes et de symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité, et envisager un

traitement de rechange.

Les patients qui ont connu des réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine devraient être informés que l'oxcarbazépine (Trileptal^{MD}) pourrait provoquer le même type de réaction chez environ 25 à 30 % d'entre eux.

Des réactions d'hypersensibilité croisée peuvent survenir entre la carbamazépine et la phénytoïne.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Il faut exercer une grande prudence chez les femmes épileptiques enceintes ou qui ont l'intention de le devenir.

Chez les femmes en âge de procréer, il faut autant que possible prescrire TARO-CARBAMAZEPINE en monothérapie, puisque l'incidence d'anomalies congénitales chez les enfants des mères qui ont pris plus d'un antiépileptique est plus élevée que chez celles qui ont pris un seul antiépileptique.

On doit administrer la dose efficace la plus faible qui soit et surveiller les concentrations plasmatiques.

Lorsqu'une patiente prenant TARO-CARBAMAZEPINE devient enceinte ou lorsqu'on doit instaurer un traitement par TARO-CARBAMAZEPINE au cours d'une grossesse, il faut peser les avantages éventuels du traitement par rapport aux risques que cela présente, plus particulièrement durant les trois premiers mois de la grossesse. Le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE ne devrait pas être interrompu ou refusé aux patientes qui éprouvent des crises majeures, en raison des risques que présente l'état de mal épileptique accompagné d'hypoxie pour la mère et le fœtus.

À l'instar de tous les principaux antiépileptiques, on a signalé que la carbamazépine pourrait accroître le risque de malformations. Des troubles du développement et des malformations, y compris le spina bifida et d'autres anomalies congénitales telles que des malformations cranio-faciales et des anomalies du système cardiovasculaire, l'hypospadias et d'autres systèmes de l'organisme ont été signalés en association avec la carbamazépine.

Il n'existe pas de preuves concluantes à cet effet provenant d'études contrôlées portant sur la carbamazépine en monothérapie. Il faut donc discuter avec les patientes de l'éventualité d'un risque accru de malformations et leur offrir la possibilité de faire un dépistage prénatal.

Pendant la grossesse, on ne doit pas interrompre un traitement antiépileptique efficace, puisqu'une aggravation de la maladie pourrait survenir au détriment de la mère et du fœtus.

Il est bien connu qu'une carence en acide folique se manifeste durant la grossesse. On a rapporté que les antiépileptiques aggravent cette carence, ce qui peut contribuer à une augmentation de l'incidence de malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées. On recommande donc d'administrer des suppléments d'acide folique avant et pendant la grossesse.

Afin de prévenir les hémorragies néonatales, on recommande d'administrer de la vitamine K₁ à la mère pendant les dernières semaines de la grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.

Quelques cas de crises d'épilepsie et de dépression respiratoire chez le nourrisson ont été associés à l'emploi de la carbamazépine en concomitance avec d'autres anticonvulsivants chez la mère. Des vomissements, de la diarrhée ou une diminution de l'alimentation chez le nouveau-né ont également été associés, dans quelques cas, à l'emploi de la carbamazépine chez la mère. Ces réactions peuvent être le reflet d'un syndrome de sevrage néonatal.

Allaitement

La carbamazépine passe dans le lait maternel dans une proportion de 25 à 60 % de la concentration plasmatique. Il n'existe pas de données sur l'effet à long terme de l'allaitement. Il faut donc peser les avantages de l'allaitement au sein par rapport aux risques possibles pour le nourrisson. Si la mère qui prend de la carbamazépine allaite, on doit surveiller le nourrisson pour dépister toutes manifestations indésirables telles que somnolence ou réaction cutanée allergique.

À noter que la carbamazépine peut avoir un effet contraire sur la fiabilité des contraceptifs oraux (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Fertilité

De rares cas de diminution de la fertilité masculine et/ou de spermatogenèse anormale ont été rapportés.

PRÉCAUTIONS

Surveillance clinique des réactions indésirables

TARO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) doit être prescrit uniquement après un examen minutieux des risques et des avantages chez les patients ayant des antécédents cardiaques, hépatiques ou rénaux, ou qui ont présenté des réactions hématologiques à d'autres médicaments, ou chez qui on a dû interrompre le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE. **On doit exercer une surveillance clinique étroite et faire des épreuves de laboratoire durant tout le traitement.** En présence de signes ou de symptômes pathologiques ou d'anomalies dans les épreuves de laboratoires suggérant une dyscrasie sanguine ou un trouble hépatique, il faut cesser immédiatement l'administration de TARO-CARBAMAZEPINE et procéder à une réévaluation complète du cas.

- (a) **Fonction médullaire** : Avant d'instituer le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, il convient de faire des numérations globulaires complètes, y compris des plaquettes et éventuellement des réticulocytes et mesures du fer sérique.

Si l'on observe une faible numération ou une baisse des leucocytes ou des plaquettes durant le traitement, il faut faire des numérations globulaires et surveiller étroitement le patient. La leucopénie asymptomatique fluctuante non progressive que l'on observe n'exige généralement pas le retrait de TARO-CARBAMAZEPINE. Cependant, il faut interrompre le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE lorsque le patient présente une leucopénie progressive ou accompagnée de manifestations cliniques telles que fièvre ou mal de gorge, ce qui peut indiquer le début d'une dépression médullaire osseuse importante.

Vu le risque d'apparition soudaine de dyscrasie sanguine grave, il faut renseigner le patient sur les signes et symptômes toxiques précoces d'un trouble hématologique, de même que sur les symptômes d'une réaction cutanée ou hépatique.

En cas de réactions telles que fièvre, mal de gorge, éruptions cutanées, ulcères dans la bouche, contusions faciles, hémorragies pétéchiales ou purpuriques, le patient devra consulter immédiatement son médecin.

- (b) **Fonction hépatique** : Il faut établir des valeurs de base et effectuer des tests de la fonction hépatique périodiquement, plus particulièrement chez les personnes âgées et les patients qui ont des antécédents de maladie hépatique. On doit cesser d'administrer TARO-CARBAMAZEPINE immédiatement en cas d'aggravation de la dysfonction hépatique ou de maladie hépatique active.
- (c) **Fonction rénale** : Effectuer des analyses d'urine complètes ainsi que des mesures de l'azote uréique sanguin avant le traitement et périodiquement par la suite.
- (d) **Examens ophtalmiques** : La carbamazépine a été associée à des altérations pathologiques de l'œil. On recommande de faire des examens périodiques du fond de l'œil au moyen d'une lampe à fente et d'une tonométrie.
- (e) **Concentrations plasmatiques** : Bien que la corrélation soit plutôt faible entre la posologie et les concentrations plasmatiques de carbamazépine, et entre les taux plasmatiques et l'efficacité clinique ou la tolérabilité, il peut être utile de surveiller les concentrations plasmatiques dans les situations suivantes : forte augmentation de la fréquence des crises (vérifier l'observance du patient); durant la grossesse; chez les enfants et les adolescents; lorsqu'on soupçonne des troubles d'absorption ou une toxicité, surtout lorsque le patient prend plus d'un médicament (voir **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie

TARO-CARBAMAZEPINE doit être administré avec prudence lorsque le patient a des crises de types mixtes qui comprennent des absences, typiques ou atypiques. La carbamazépine peut en

effet exacerber ces crises. Dans une telle éventualité, interrompre l'administration de TARO-CARBAMAZEPINE.

Réactions cutanées

Les réactions cutanées légères, par exemple, des cas isolés d'exanthème maculaire ou maculopapuleux, disparaissent habituellement en l'espace de quelques jours ou de quelques semaines, à mesure que le traitement se poursuit ou à la suite d'une diminution de la dose. Il faut toutefois garder le patient sous surveillance étroite en raison de l'apparition possible, quoique rare, du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir **MISES EN GARDE – RÉACTIONS CUTANÉES**).

En plus d'être associé à de graves réactions indésirables cutanées (voir **MISES EN GARDE**), l'allèle HLA-A*3101 a été lié à des réactions indésirables cutanées moins graves attribuables à l'emploi de la carbamazépine, et il pourrait être indicateur du risque de réactions tels le syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants et une éruption cutanée bénigne (maculopapulaire). Cependant, on n'a pas constaté que l'allèle HLA-B*1502 pouvait être indicateur du risque de survenue de ces réactions cutanées (voir **MISES EN GARDE – Ascendance et allèle du gène HLA-A**).

Rétention urinaire et augmentation de la pression intraoculaire

En raison de l'action anticholinergique de la carbamazépine, on doit, si l'on ne peut faire autrement, prescrire ce médicament avec beaucoup de prudence chez les patients qui présentent une augmentation de la pression intraoculaire ou une rétention urinaire. Il faut surveiller ces patients de très près durant toute la période du traitement.

Troubles psychiatriques

En raison de la relation étroite qui existe entre la carbamazépine et les autres composés tricycliques, il est possible que la carbamazépine réveille une psychose latente ou provoque chez les personnes âgées de l'agitation ou de la confusion, surtout si d'autres médicaments sont administrés en concomitance. On recommande aussi la prudence chez les patients alcooliques.

Idées et comportement suicidaires :

Des idées et un comportement suicidaires ont été signalés chez des patients recevant des antiépileptiques, et ce, dans plusieurs indications.

Tous les patients sous antiépileptiques, quelle que soit l'indication du traitement, doivent faire l'objet d'une surveillance visant la détection de tout signe d'idées ou de comportement suicidaires et, le cas échéant, être soumis au traitement qui s'impose. Il faut aviser les patients (et leurs aidants) de consulter un médecin advenant l'apparition de signes d'idées ou de comportement suicidaires.

Selon les résultats d'une méta-analyse, menée par la FDA, d'essais comparatifs avec placebo et à répartition aléatoire ayant porté sur l'emploi d'antiépileptiques contre diverses affections, le risque d'idées et de comportement suicidaires est légèrement accru chez les patients traités par

ces agents. On ignore quel mécanisme sous-tend ce risque.

La méta-analyse a porté sur 43 892 patients ayant pris part aux essais cliniques comparatifs avec placebo. Chez quelque 75 % d'entre eux, le traitement visait une affection autre que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas non épileptiques, l'agent (antiépileptique ou placebo) était administré en monothérapie. En revanche, chez la plupart des quelque 25% patients restants, qui eux souffraient d'épilepsie, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré comme adjuvant à d'autres antiépileptiques (autrement dit, les sujets des deux groupes recevaient au moins un antiépileptique). Par conséquent, le faible accroissement du risque d'idées et de comportement suicidaires observé lors de la méta-analyse (0,43 % chez les patients sous antiépileptiques vs 0,24 % chez les patients sous placebo) relève largement des résultats obtenus chez les sujets qui recevaient une monothérapie (antiépileptique ou placebo) visant une affection autre que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude n'a pas permis d'estimer le risque d'idées et de comportement suicidaires chez les patients qui prenaient les médicaments en question contre l'épilepsie proprement dite puisque, d'une part, cette population était en minorité et que, d'autre part, aucune comparaison directe ne pouvait être effectuée entre épileptique et placebo dans cette population, car les groupes recevaient tous deux un traitement antiépileptique adjuvant.

Risque de suicide chez les patients atteints de trouble bipolaire :

Les patients atteints de trouble bipolaire peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes dépressifs ou avoir des idées ou des comportements suicidaires, et ce, peu importe s'ils prennent ou non des médicaments contre ce trouble. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes cliniques d'aggravation (y compris l'émergence de nouveaux symptômes) et les symptômes suicidaires, particulièrement au début d'un cycle de traitement ou lors de modifications de la posologie.

De plus, les patients ayant des antécédents de comportement ou de pensées suicidaires, les patients ayant des idées suicidaires d'importance avant l'amorce du traitement et les jeunes adultes sont exposés à un risque accru d'idées suicidaires et de tentatives de suicide et doivent, par conséquent, être étroitement surveillés pendant le traitement.

Les patients doivent être mis au courant de la nécessité de surveiller leur état (y compris l'émergence de nouveaux symptômes) et l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires ou encore d'envies de se faire du mal, et leurs aidants doivent également en être avisés. On doit également leur recommander de consulter immédiatement un médecin en présence de tels symptômes.

Pour diminuer le risque de surdosage, il est recommandé de prescrire la plus petite quantité de comprimés qui permette une prise en charge satisfaisante, et ce, quel que soit le médicament prescrit, y compris TARO-CARBAMAZEPINE.

Patients atteints de troubles cardiovasculaires

On recommande la prudence dans l'administration de TARO-CARBAMAZEPINE chez les patients dont l'anamnèse révèle une maladie coronarienne, une cardiopathie organique ou une insuffisance cardiaque congestive. Si l'on soupçonne une anomalie du système de la conduction,

il faut obtenir un ECG avant d'administrer TARO-CARBAMAZEPINE afin d'exclure les patients atteints de bloc auriculo-ventriculaire.

Troubles osseux

L'emploi prolongé d'antiépileptiques, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, le lamotrigine et le valproate de calcium, est associé à un risque de diminution de la densité minérale osseuse pouvant entraîner l'affaiblissement et la fragilité des os.

Conduite automobile et manœuvre de machines

La carbamazépine pouvant provoquer des étourdissements et de la somnolence, on doit prévenir les patients du danger que peut représenter la manœuvre de machines ou la conduite automobile.

Autres

La suspension orale de carbamazépine contient des parahydroxybenzoates pouvant causer des réactions allergiques (possiblement à retardement). La suspension contient aussi du sorbitol et ne devrait donc pas être administrée aux patients aux prises avec un trouble héréditaire rare d'intolérance au fructose.

Interactions médicamenteuses

L'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) est la principale enzyme responsable du métabolisme de la carbamazépine. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 peut accroître les concentrations plasmatiques de carbamazépine et entraîner des effets indésirables. Les agents dont on sait ou on s'attend qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de carbamazépine comprennent les suivants :

cimétidine, danazol, diltiazem, macrolides, érythromycine, troléandomycine, clarithromycine, fluoxétine, fluvoxamine, néfazodone, loratadine, terféndine, isoniazide, niacinamide, nicotinamide, propoxyphène, dérivés azolés (p. ex., kétoconazole, itraconazole, fluconazole), acétazolamide, vérapamil, jus de pamplemousse, inhibiteurs de la protéase, valproate^χ.

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut accélérer le métabolisme de la carbamazépine, ce qui risque d'abaisser les concentrations sériques de carbamazépine et l'effet thérapeutique. De même, l'interruption du traitement par un inducteur du CYP3A4 peut ralentir le métabolisme de la carbamazépine et faire augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Les agents dont on sait ou on s'attend qu'ils abaissent les concentrations plasmatiques de carbamazépine comprennent les suivants :

cisplatine, chlorhydrate de doxorubicine, felbamate[§], rifampine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, methsuximide, théophylline.

La carbamazépine est un puissant inducteur du CYP3A4 et d'autres systèmes enzymatiques hépatiques de phase I et de phase II, et risque d'abaisser les concentrations plasmatiques des

^χ Augmente les concentrations du métabolite actif 10, 11-époxyde

[§] Diminue les concentrations de carbamazépine et augmentent celles du 10, 11-époxyde

médicaments concomitants principalement métabolisés par le CYP3A4 par induction de leur métabolisme.

On a établi l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine comme responsable de la formation du dérivé 10, 11-transdiol du métabolite 10, 11-époxyde de la carbamazépine. Aussi l'administration conjointe d'inhibiteurs de l'enzyme époxyde-hydrolase microsomale humaine risque-t-elle d'augmenter les concentrations plasmatiques de ce dernier.

Effets de TARO-CARBAMAZEPINE sur les concentrations plasmatiques d'agents concomitants

La carbamazépine peut abaisser les concentrations plasmatiques ou diminuer, voire annuler, l'activité de certains médicaments. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments suivants selon les besoins cliniques lorsqu'ils sont administrés conjointement avec TARO-CARBAMAZEPINE :

Analgésiques, agents anti-inflammatoires : buprénorphine, méthadone, paracétamol, phénazone (antipyrine), tramadol.

Antibiotique : doxycycline.

Anticoagulants : anticoagulants oraux (warfarine, phenprocoumon, dicoumarol et acénocoumarol).

Antidépresseurs : bupropion, citalopram, miansérine, néfazodone, sertraline, trazodone, antidépresseurs tricycliques (par exemple, imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine). TARO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Entre la dernière dose de l'IMAO et la première dose de TARO-CARBAMAZEPINE, il faut laisser s'écouler un intervalle d'au moins 2 semaines ou aussi long que l'état clinique du patient le permet (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Antiémétiques : aprépitant.

Antiépileptiques : oxcarbazépine, clobazam, clonazépam, éthosuximide, primidone, acide valproïque, felbamate, lamotrigine, zonisamide, tiagabine, topiramate. On a signalé que les concentrations plasmatiques de phénytoïne étaient augmentées ou réduites par la carbamazépine, et, dans de rares cas, que celles de la méphénytoïne avaient été augmentées.

Antifongiques : caspofongine, itraconazole, voriconazole (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Anthelminthique : praziquantel, albendazole.

Antinéoplasiques : imatinib, irinotécan, géfitinib, cyclophosphamide, lapatinib, temsirolimus.

Antipsychotiques : clozapine, halopéridol et brompéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone, aripipazole, palipéridone.

Antiviraux : inhibiteurs de la protéase employés dans le traitement du VIH, par exemple, indinavir, ritonavir, saquinavir.

Anxiolytiques : alprazolam, midazolam.

Bronchodilatateurs ou médicaments antiasthmatiques : théophylline.

Contraceptifs : contraceptifs hormonaux.

Médicaments cardiovasculaires : inhibiteurs calciques (famille des dihydropyridines), par exemple, fêlodipine, digoxine, disopyramide, quinidine, propranolol.

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

Médicaments employés pour traiter la dysfonction érectile : tadalafil.

Immunosuppresseurs : cyclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agents thyroïdiens : lévothyroxine.

Autres interactions médicamenteuses : produits contenant des œstrogènes et (ou) des progestatifs.

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et/ou de la carbamazépine-10, 11-époxyde

Vu qu'une augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine et/ou de carbamazépine-10,11-époxyde peut donner lieu à des effets indésirables (par exemple, étourdissements, somnolence, ataxie et diplopie), il faut adapter la posologie de TARO-CARBAMAZEPINE en conséquence et surveiller les concentrations sanguines lorsqu'il est employé en concomitance avec les substances indiquées ci-dessous.

Analgésiques, médicaments anti-inflammatoires : dextropropoxyphène, ibuprofène.

Androgènes : danazol.

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

Antidépresseurs : vraisemblablement désipramine, fluoxétine, fluvoxamine, néfazodone, paroxétine, trazodone, viloxazine.

Antiépileptiques : stiripentol, vigabatrine.

Antifongiques : dérivés azolés (itraconazole, kétoconazole, fluconazole, voriconazole).

Antihistaminiques : terfénaire, loratadine.

Antipsychotiques : loxapine, olanzapine, quétiapine.

Antituberculeux : isoniazide.

Antiviraux : inhibiteurs de la protéase employés dans le traitement du VIH (par exemple, ritonavir).

Inhibiteurs d'anhydrase carbonique : acétazolamide.

Médicaments cardiovasculaires : vérapamil, diltiazem.

Médicaments gastro-intestinaux : cimétidine, oméprazole.

Relaxants musculaires : oxybutynine, dantrolène.

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticlopidine.

Autres interactions : jus de pamplemousse, nicotinamide (augmente les concentrations plasmatiques de carbamazépine chez les enfants, mais seulement à de fortes doses chez les adultes).

On a signalé que la loxapine, le felbamate, la quétiapine, la primidone, l'acide valproïque et le valpromide augmentent la concentration du métabolite actif, la carbamazépine-10, 11-époxyde.

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de la carbamazépine

La dose de TARO-CARBAMAZEPINE pourrait devoir être ajustée lorsque ce médicament est utilisé en concomitance avec les substances décrites ci-après.

Antiépileptiques : felbamate (peut entraîner une diminution des concentrations sériques de carbamazépine conjointement avec une augmentation des taux de carbamazépine-époxyde, ainsi qu'une diminution des concentrations sériques de felbamate), methsuximide, oxcarbazépine, phénobarbitone, phensuximide, phénytoïne et fosphénytoïne, primidone, progabide et vraisemblablement clonazépam, acide valproïque ou valpromide.

Antinéoplasiques : cisplatine ou doxorubicine.

Antituberculeux : rifampicine.

Bronchodilatateurs ou médicaments antiasthmatiques : théophylline, aminophylline.

Médicaments dermatologiques : isotrétinoïne.

Autres interactions : médicaments à base d'herbes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Associations commandant une attention particulière

On a signalé que l'administration conjointe de lévétiracétam et de carbamazépine accentue la toxicité de cette dernière (p. ex., nystagmus, nausées et vomissements).

L'administration concomitante de TARO-CARBAMAZEPINE et de lithium, de métoprolol ou d'halopéridol peut accroître le risque d'effets secondaires neurotoxiques (même en présence de « concentrations plasmatiques thérapeutiques »).

On a signalé que l'administration concomitante de TARO-CARBAMAZEPINE et d'isoniazide augmentait l'hépatotoxicité provoquée par l'isoniazide.

À l'instar des autres anticonvulsivants, TARO-CARBAMAZEPINE peut rendre les contraceptifs hormonaux moins fiables; il peut survenir des saignements intermittents. Il faut donc avertir les patientes d'utiliser des méthodes de contraception non hormonales lorsqu'elles prennent TARO-CARBAMAZEPINE. Par voie d'induction enzymatique, TARO-CARBAMAZEPINE peut contrer l'effet thérapeutique des médicaments contenant des œstrogènes et/ou des progestatifs (par exemple, provoquer l'échec de la contraception).

L'administration concomitante de TARO-CARBAMAZEPINE et de certains diurétiques (hydrochlorothiazide, furosémide) peut donner lieu à une hyponatrémie symptomatique.

La carbamazépine peut s'opposer aux effets des relaxants musculaires non dépolarisants (par exemple, pancuronium); il peut s'avérer nécessaire d'augmenter leur dose et on doit surveiller les patients étroitement vu que le blocage neuromusculaire peut prendre fin plus rapidement que prévu.

On a signalé que l'isotrétinoïne altérerait la biodisponibilité ou la clairance de la carbamazépine et de la carbamazépine 10,11-époxyde ou encore les deux; on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques de la carbamazépine.

À l'instar d'autres médicaments psychoactifs, la carbamazépine peut réduire la tolérance à l'alcool; il est donc recommandé de s'abstenir de prendre de l'alcool durant ce traitement.

TARO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être administré conjointement avec des inhibiteurs de la MAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Renseignements à fournir aux patients

Voir **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents à la suite de l'administration de carbamazépine ont été des troubles du SNC (par exemple, somnolence, céphalées, manque d'équilibre en position

debout, diplopie, étourdissements); des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements) et des réactions allergiques cutanées. Ces manifestations n'apparaissent habituellement qu'en début de traitement, lorsque la dose initiale est trop élevée ou chez des patients âgés. Il est rare que leur importance exige l'arrêt du traitement par TARO-CARBAMAZEPINE, et une dose initiale faible peut souvent réduire au minimum ces réactions.

L'apparition d'effets indésirables sur le SNC pourrait être une manifestation d'un surdosage relatif ou d'une fluctuation importante des concentrations plasmatiques. Dans ces cas, on recommande de surveiller les concentrations plasmatiques.

Les effets indésirables les plus graves sont de nature hématologique, hépatique, cardiovasculaire et dermatologique et exigent l'arrêt du traitement.

L'interruption soudaine du traitement par TARO-CARBAMAZEPINE peut précipiter les crises. Chez les patients épileptiques, on recommande d'effectuer la substitution au nouvel antiépileptique sous couverture d'un médicament approprié (par exemple, diazépam ou phénytoïne par voie intraveineuse).

Les effets indésirables suivants ont été signalés (estimation de la fréquence : très fréquents : $\geq 1/10$; fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquents : $\geq 1/1\ 000$ % à $< 1/100$; rares : $\geq 10\ 000$ à $< 1/1\ 000$; très rares : $< 1/10\ 000$) : fréquence inconnue :

Affections du système lymphatique ou sanguin

Très fréquentes : leucopénie.

Fréquentes : éosinophilie, thrombocytopénie.

Rares : leucocytose, lymphadénopathie, carence en acide folique.

Très rares : agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, érythroblastopénie chronique acquise, anémie, anémie macrocytaire, anémie mégaloblastique, porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive, réticulocytose, purpura thrombocytopénique et anémie hémolytique possible. Dans quelques cas, ces réactions ont provoqué la mort.

Troubles hépatiques

Très fréquentes : élévation du gamma-GT (imputable à l'induction enzymatique hépatique), habituellement non cliniquement significative.

Fréquentes : élévation de la phosphatase alcaline.

Peu fréquentes : élévation des transaminases.

Rares : ictère, hépatite de type cholestatique, parenchymateuse (hépatocellulaire) ou mixte, syndrome de disparition des canaux biliaires.

Très rares : hépatite granulomateuse, insuffisance hépatique.

Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés

Très fréquentes : eczéma allergique et éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, urticaire pouvant être grave.

Peu fréquentes : dermatite exfoliatrice et érythrodermie.

Rares : lupus érythémateux aigu disséminé, prurit.

Très rares : syndrome de Stevens-Johnson[‡], érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell), réactions de photosensibilité, érythème polymorphe et nodosités, modifications pigmentaires, purpura, acné, diaphorèse, alopecie, névrodermite et hirsutisme.

Fréquence inconnue : pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Troubles du système nerveux

Très fréquentes : étourdissements, somnolence, ataxie et fatigue.

Fréquentes : augmentation des crises motrices (voir **INDICATIONS**), céphalées, diplopie, troubles de l'accommodation (par exemple, vision brouillée).

Peu fréquentes : mouvements involontaires anormaux (par exemple, tremblements, astérisis, dystonie, tics), nystagmus.

Rares : dyskinésie orofaciale, parésie, troubles des mouvements de l'œil, anomalies de l'élocution (par exemple, dysarthrie, langue pâteuse), neuropathie périphérique, paresthésie, faiblesse musculaire, choréo-athétose.

Très rares : perturbation du goût, syndrome malin des neuroleptiques.

Troubles cardiaques

Rares : troubles de la conduction (y compris un bloc cardiaque auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré), hypertension ou hypotension.

Très rares : bradycardie, arythmies, syndrome de Stokes-Adams chez les patients atteints de bloc atrio-ventriculaire, collapsus circulatoire, insuffisance cardiaque congestive, aggravation de cardiopathie coronarienne, thrombophlébite, thromboembolie (par exemple, embolie pulmonaire). Certaines de ces complications cardiovasculaires se sont soldées par un décès. L'infarctus du myocarde et les arythmies ont été signalés avec d'autres composés tricycliques.

[‡] Réaction considérée comme rare dans certains pays d'Asie. Voir **MISES EN GARDE**.

Troubles psychiatriques

Rares : hallucinations (visuelles ou auditives), dépression avec agitation, loquacité, agitation, anorexie, impatience musculaire, agressivité, état de confusion.

Très rare : activation d'une psychose. Des cas isolés de tentative de suicide et de suicide ont été signalés. Cependant, aucune relation causale n'a été établie.

Troubles rénaux et urinaires

Très rares : néphrite interstitielle et insuffisance rénale, dysfonction rénale (par exemple, albuminurie, glycosurie, hématurie, oligurie parfois associée à une hausse de la pression artérielle, et hausse de l'azote uréique sanguin / azotémie), fréquence urinaire, rétention urinaire.

Troubles de l'appareil reproducteur

Très rares : dysfonctionnement sexuel (impuissance), spermatogenèse anormale (avec diminution du nombre de spermatozoïdes et/ou de la motilité).

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquentes : nausées, vomissements.

Fréquentes : sécheresse de la bouche et de la gorge.

Peu fréquentes : diarrhée, constipation.

Rares : douleur abdominale.

Très rares : glossite, stomatite, pancréatite.

Troubles de la vue

Très rares : opacité cristallinienne, conjonctivite, augmentation de la pression intraoculaire, changements rétiens.

Troubles auriculaires et labyrinthiques

Très rares : troubles de l'ouïe (par exemple, tintement d'oreilles, hyperacousie, hypoacousie), modification de la perception des tonalités.

Troubles endocriniens

Fréquentes : œdème, rétention liquidienne, gain pondéral, hyponatrémie et réduction de l'osmolalité sanguine à cause de la survenue d'un effet semblable à celui de l'hormone

antidiurétique (ADH), résultant en rares cas d'intoxication par l'eau accompagnée de léthargie, vomissements, céphalée, état de confusion et troubles neurologiques.

Très rares : augmentation de la prolactinémie, avec ou sans manifestations cliniques (par exemple, galactorrhée), gynécomastie, anomalies dans les tests de la fonction thyroïdienne : baisse de la L-thyroxine (thyroxine libre, thyroxine, tri-iodothyronine) et hausse de la thyroïdostimuline sanguine, habituellement sans manifestations cliniques, troubles du métabolisme osseux (diminution du calcium plasmatique et du 25-hydroxycalciférol sanguin) se traduisant par de rares cas d'ostéomalacie/ostéoporose; hypercholestérolémie, avec hausse du cholestérol HDL et des triglycérides.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Très rares : arthralgie, douleurs musculaires, spasmes musculaires.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Très rares : hypersensibilité pulmonaire caractérisée par la fièvre, une dyspnée, une pneumopathie ou une pneumonie.

Troubles du système immunitaire

Rares : hypersensibilité multi-organique retardée accompagnée de fièvre, éruptions cutanées, vasculite, lymphadénopathie, pseudolymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépatosplénomégalie et anomalies dans les tests de la fonction hépatique et syndrome de disparition des canaux biliaires (destruction et disparition des canaux biliaires intrahépatiques), se présentant en associations diverses. D'autres organes peuvent aussi être touchés (par exemple, poumons, reins, pancréas, myocarde, côlon).

Très rares : méningite aseptique accompagnée de myoclonie et d'éosinophilie périphérique; réaction anaphylactique, œdème angioneurotique.

Fréquence inconnue : éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux.

Épreuves de laboratoire

Très rares : hypogammaglobulinémie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Dose létale la plus faible connue : estimée à 3,2 g (femme de 24 ans).

Doses les plus fortes avec survie : 80 g (homme de 34 ans); 34 g (fille de 13 ans); 1,4 g (fille de 23 mois).

Symptômes du surdosage

Les signes et symptômes de surdosage se manifestent habituellement sur les systèmes nerveux central, cardiovasculaire et respiratoire.

Système nerveux central : dépression du SNC, désorientation, tremblements, impatience musculaire, somnolence, agitation, hallucinations, coma, vision brouillée, nystagmus, mydriase, troubles d'élocution, dysarthrie, ataxie, dyskinésie, réflexes anormaux (ralentis ou hyperactifs), convulsions, troubles psychomoteurs, myoclonie, opisthotonos, hypothermie, hyperthermie, bouffées de chaleur, cyanose, perturbations électroencéphalographiques.

Système respiratoire : dépression respiratoire, œdème pulmonaire.

Système cardiovasculaire : tachycardie, hypotension, hypertension, trouble de la conduction avec élargissement du complexe QRS, syncope en association avec arrêt cardiaque.

Système gastro-intestinal : nausées, vomissements, évacuation gastrique retardée, motilité intestinale réduite.

Fonction rénale : rétention urinaire, oligurie ou anurie; rétention de liquide et intoxication par l'eau.

Résultats des épreuves de laboratoire : hyponatrémie, hypokaliémie, leucocytose, hypoleucocytose, acidose métabolique, hyperglycémie, glycosurie, acétonurie, hausse de la créatine-phosphokinase musculaire.

Traitement de surdosage

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à TARO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine).

Évacuer l'estomac soit avec un émétique ou par lavage gastrique et administrer ensuite du charbon activé. Un retard dans l'évacuation de l'estomac peut différer l'absorption et provoquer une rechute durant la période de rétablissement consécutive à l'intoxication.

Surveiller les signes vitaux et instituer un traitement symptomatique approprié. Maîtriser les convulsions ou l'hyperirritabilité par l'administration parentérale de diazépam ou de barbituriques, ces agents peuvent toutefois provoquer une dépression respiratoire, surtout chez l'enfant. Pour maîtriser l'hypertonie musculaire, on peut utiliser le paralaldéhyde sans causer de dépression respiratoire.

Si l'on emploie des barbituriques, il est recommandé d'avoir à la portée de la main des appareils de ventilation artificielle et de réanimation. Ne pas utiliser des barbituriques si le patient a pris

des inhibiteurs de la monoamine oxydase, soit en quantité excessive, soit récemment (dans les deux semaines qui précèdent).

Traiter l'hyponatémie en diminuant l'apport de liquides et en instaurant une perfusion lente et soignée de NaCl à 0,9 %. Ces mesures peuvent être utiles pour prévenir une lésion cérébrale.

Traiter l'état de choc (collapsus circulatoire) à l'aide de mesures de soutien, y compris des liquides intraveineux, de l'oxygène et des corticostéroïdes. Dans le cas d'une hypotension rebelle ne répondant pas aux mesures prises afin d'augmenter le volume plasmatique, on pourra administrer de la dopamine ou de la dobutamine par voie i.v.

Une surveillance électrocardiographique est recommandée, surtout chez les enfants, afin de dépister toute arythmie cardiaque ou tout trouble de la conduction.

Une hémoperfusion sur charbon activé a été recommandée. On a signalé que la diurèse forcée, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont été utilisées sans succès.

On peut s'attendre à une rechute et à une aggravation de la symptomatologie au cours des 2^e ou 3^e jour qui suivent un surdosage, en raison du retard d'absorption.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Épilepsie (voir **INDICATIONS**).

TARO-CARBAMAZEPINE (carbamazépine) peut être administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants. On recommande d'amorcer le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE à une faible dose quotidienne et de l'augmenter graduellement. Adapter la posologie selon les besoins de chaque patient. Prendre TARO-CARBAMAZEPINE avec les repas dans la mesure du possible.

Prendre les comprimés à croquer et la suspension TARO-CARBAMAZEPINE en 2 à 4 doses fractionnées par jour.

Bien agiter la suspension TARO-CARBAMAZEPINE avant l'usage parce qu'un mélange insuffisant pourrait entraîner l'administration de la mauvaise dose. Étant donné qu'une dose donnée de suspension TARO-CARBAMAZEPINE produit des concentrations maximales de carbamazépine plus élevées que celles d'une dose équivalente de comprimés TARO-CARBAMAZEPINE, il est conseillé de commencer le traitement par une faible dose que l'on augmentera lentement pour éviter les effets indésirables. Quand on substitue la suspension TARO-CARBAMAZEPINE aux comprimés TARO-CARBAMAZEPINE, il faut administrer la même quantité (en mg) quotidienne de médicament, mais en doses plus petites et plus fréquentes (par exemple, passer de comprimés administrés deux (2) fois par jour à la suspension administrée trois (3) par jour.

La suspension et les comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE conviennent particulièrement aux patients qui ont de la difficulté à avaler des comprimés ou qui nécessitent un ajustement précis de la dose en début de traitement.

TARO-CARBAMAZEPINE en comprimés à libération contrôlée réduit les fluctuations quotidiennes de carbamazépine plasmatique. Les comprimés à libération contrôlée TARO-CARBAMAZEPINE doivent être avalés entiers, avec un peu de liquide durant ou après un repas, qu'ils soient prescrits en comprimés complets ou en demi-comprimés. Cette formulation à libération contrôlée doit être prescrite à une posologie de deux prises par jour. Au besoin, prescrire trois doses fractionnées par jour. On a signalé que pour certains patients, le fait de passer des comprimés ordinaires aux comprimés à libération contrôlée a nécessité une augmentation de la dose. L'adaptation de la dose doit se faire de façon individuelle, compte tenu de la réponse clinique et, s'il y a lieu, des taux plasmatiques de la carbamazépine.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

La dose initiale est de 100 à 200 mg, une ou deux fois par jour, selon la gravité du cas et les antécédents thérapeutiques. On augmente ensuite graduellement la dose, en la fractionnant, jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse possible. La posologie optimale habituelle est de 800 à 1 200 mg par jour. Dans de rares cas, des patients adultes ont reçu 1 600 mg. Dès que les crises disparaissent et que l'état se stabilise, on réduit la dose très graduellement jusqu'à la plus petite dose efficace possible.

Enfants de 6 à 12 ans

La dose initiale est de 100 mg le premier jour en plusieurs prises. On l'augmente ensuite graduellement de 100 mg par jour jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse possible, sans généralement dépasser 1 000 mg par jour. Dès que les crises disparaissent et que l'état se stabilise, on réduit la posologie très graduellement jusqu'à la plus petite dose efficace possible.

Traitement d'association

Si le médicament est ajouté au traitement par un autre anticonvulsivant, il faudra le faire progressivement tout en maintenant l'administration du premier ou en en réduisant la dose progressivement, sauf s'il s'agit de la phénytoïne dont la dose pourra, elle, être augmentée (voir **Interactions médicamenteuses** à la section **PRÉCAUTIONS** et **Grossesse et allaitement** à la section **MISES EN GARDE**).

Névralgie du trijumeau

La dose initiale quotidienne doit être faible; on recommande 200 mg par jour en 2 prises de 100 mg. On peut ensuite augmenter la dose quotidienne totale par paliers de 200 mg par jour jusqu'à ce que la douleur soit soulagée. Il suffit généralement de 200 à 800 mg par jour pour obtenir ce résultat, bien qu'une dose quotidienne pouvant atteindre 1 200 mg soit parfois nécessaire. Dès que le patient a éprouvé un soulagement soutenu de sa douleur, on doit essayer de réduire progressivement la dose jusqu'à la plus petite dose efficace possible. Étant donné que

la névralgie du trijumeau se caractérise par des périodes de rémission, on doit tenter de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE à intervalles d'au plus trois mois, selon l'évolution clinique de chaque patient.

L'emploi prophylactique du médicament dans la névralgie du trijumeau n'est pas recommandé.

Manie et troubles bipolaires (maniaco-dépressifs)

La dose initiale doit être faible, soit de 200 à 400 mg par jour en plusieurs prises. Dans la manie aiguë, on peut toutefois amorcer le traitement avec des doses de 400 à 600 mg par jour.

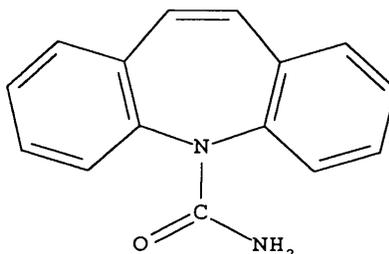
Augmenter graduellement cette dose jusqu'à la maîtrise des symptômes ou jusqu'à concurrence d'une dose quotidienne totale de 1 600 mg. On augmentera la dose par paliers afin d'assurer la meilleure tolérance possible de la part du patient. La posologie habituelle s'étend de 400 à 1 200 mg par jour que l'on administre en doses fractionnées. En traitement d'entretien, on continuera d'utiliser les doses qui ont permis d'obtenir une réponse et une tolérance optimales durant le traitement initial. En association avec le lithium et les neuroleptiques, on doit instituer le traitement à une faible dose, de 100 à 200 mg par jour, que l'on augmentera graduellement. Il est rarement nécessaire de dépasser 800 mg par jour lorsqu'on administre la carbamazépine en association avec les neuroleptiques et le lithium ou d'autres psychotropes tels les benzodiazépines. Les taux plasmatiques se révèlent rarement utiles dans l'établissement de la thérapie des troubles bipolaires.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Carbamazépine

Substance médicamenteuse

Carbamazépine



Nom chimique : 5-carbamoyl-5H-dibenz(b,f)azépine

Poids moléculaire : 236,27

Formule moléculaire : C₁₅H₁₂N₂O

Description : La carbamazépine est une poudre blanche à blanc cassé, franchement soluble dans le chlorure de méthylène, modérément soluble dans l'acétone et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther.

Pouvoir rotatoire spécifique : Optiquement inactive

Point de fusion : 189 ° à 193 °C

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'acétone

Stabilité et conservation

Voir les tableaux ci-dessous.

Garder hors de la portée des enfants.

Présentation

Voir les tableaux de la page suivante.

	COMPRIMÉS TARO- CARBAMAZEPINE	COMPRIMÉS À LIBÉRATION CONTRÔLÉE TARO-CARBAMAZEPINE		COMPRIMÉS À CROQUER TARO-CARBAMAZEPINE		SUSPENSION TARO- CARBAMAZEPINE
	200 mg	200 mg	400 mg	100 mg	200 mg	100 mg/c. à thé (5 mL)
Couleur	blanc à blanc cassé	blanc à blanc cassé		blanc tacheté de rose, saveur de cerise		Orange
Forme	rond	en forme de capsule		rond, plat	ovale, plat	sans objet
Inscription et aspect	« TC 200 » d'un côté, sécable d'autre côté	« T12 » d'un côté, sécable des deux côtés	« T17 » d'un côté, sécable des deux côtés	sécable d'un côté, « TARO » au-dessus de la rainure et « 16 » au-dessous de la rainure	sécable d'un côté, « T » au-dessus de la rainure et « 27 » au-dessous de la rainure	sans objet
Ingrédient médicinaux	200 mg de carbamazépine	200 mg de carbamazépine	400 mg de carbamazépine	100 mg de carbamazépine	200 mg de carbamazépine	100 mg de carbamazépine par cuillerée à thé (5 mL)
Ingrédients non médicinaux	Cellulose microcristalline, carboxyméthyl-cellulose sodique, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium	Eudragit RS30D, phtalate de diéthyle, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, fécule de maïs, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium		Eudragit RS30D, phtalate de diéthyle, colorant rouge n° 40 de FD&C, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, saveur naturelle de cerise, sorbitol, stéarate de magnésium		acide citrique, colorant jaune n° 6 de FD&C, saveur d'orange, poloxamère 188, sorbate de potassium, propylène glycol, eau purifiée, sucrose, solution de sorbitol, gomme xanthane
Format	flacons de 100 et de 500	flacons de 100 et de 500		flacons de 100 et de 500, plaquettes alvéolées de 50 et de 100	flacons de 100 et de 400	flacons de 450 mL
Conditions d'entreposage	Conserver dans le contenant d'origine à 25 °C (entre 15 °C et 30 °C), protéger de l'humidité et de la lumière.	Entreposer à la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C), protéger de l'humidité		Entreposer à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), protéger de la lumière et de l'humidité		Entreposer dans un contenant hermétiquement fermé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), protéger de l'humidité et de la lumière. Jeter 2 mois après l'ouverture.

PHARMACOLOGIE

Lorsqu'elle a été administrée à des souris par voie orale à la dose de 100 mg/kg, la carbamazépine a protégé tous les animaux contre les convulsions provoquées par électrochocs (50 mA pendant 0,2 seconde) pendant des périodes allant jusqu'à 5 heures. Chez les rats, des doses de 50 mg/kg par voie orale ont augmenté le seuil épileptogène de 88 %, et à la dose de 100 mg/kg, la carbamazépine a augmenté le seuil épileptogène d'environ 130 %. Par ailleurs, l'administration de carbamazépine à des souris exposées à la picrotoxine a produit des effets très minimes et n'a pas empêché les convulsions provoquées par le pentylènetétrazole.

La carbamazépine exerce une légère action sédatrice et tranquillisante chez la souris, mais elle est dépourvue d'effet hypnotique, sauf à des doses presque toxiques. Bien que la carbamazépine exerce des effets semblables aux relaxants musculaires chez l'animal normal et l'animal spinal, elle n'a pas d'effet myorelaxant d'importance clinique. Chez les animaux, la carbamazépine n'exerce qu'un faible effet anticholinergique et n'a aucune activité antiémétique. La carbamazépine n'a pas inhibé la monoamine oxydase du foie du cobaye à une concentration de $1 \times 10^{-3}M$.

Chez les lapins, il n'a pas été possible d'administrer la carbamazépine par voie intraveineuse à des doses suffisantes pour produire une anesthésie au stade IV (Magnus et Girndt) sans entraîner d'effets toxiques. Le pouvoir anesthésique est donc considéré comme nul.

Chez les animaux de laboratoire, la carbamazépine a inhibé certains réflexes de douleur transmis par les nerfs crâniens, comme les réflexes linguo-mandibulaire et sous-orbital. La carbamazépine est dépourvue d'effet analgésique général et elle est sans effet sur les douleurs cutanées non spécifiques, sauf à des doses très élevées. Chez les humains, l'effet de la carbamazépine sur la douleur glosso-pharyngienne et sur celle du trijumeau est probablement dû, en grande partie, au blocage des synapses bulbaires et thalamiques et des synapses supérieures.

Chez les animaux de laboratoire, la carbamazépine est rapidement absorbée, et l'équilibre s'établit rapidement entre le sang et les tissus. Elle ne s'accumule pas dans les tissus, sauf dans le tissu adipeux. Chez le lapin, la carbamazépine est rapidement métabolisée et excrétée, de sorte que les taux sanguin et tissulaire sont très faibles au cours des 24 heures qui suivent. Environ 2 % seulement de la carbamazépine est excrétée inchangée dans l'urine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez la souris, la DL₅₀ orale de la carbamazépine varie de 1 100 à 3 750 mg/kg; chez le rat, de 3 850 à 4 025 mg/kg; chez le lapin, de 1 500 à 2 680 mg/kg; chez le cobaye, elle s'établit à environ 920 mg/kg; et chez le chien, à plus de 5 620 mg/kg.

Les principaux effets toxiques chez ces espèces sont les suivants : respiration laborieuse, ataxie, convulsions cloniques et toniques, et coma. Chez le chien, en plus de perturbations de la fonction

locomotrice, des doses toxiques de carbamazépine ont provoqué des vomissements et des défécations importantes.

Toxicité subaiguë et chronique

Des études de toxicité subaiguë et chronique ont été menées avec la carbamazépine pendant des périodes allant jusqu'à un an, à des doses de 50, 100, 200 et 400 mg/kg chez le rat, et de 50, 100, 150 et 200 mg/kg chez le chien. Chez le rat, aux doses de 100 et 200 mg/kg/jour et plus par jour, on a constaté des signes d'hépatotoxicité y compris une légère augmentation des taux d'alanine-aminotransférase (ALAT). L'examen histologique a en outre révélé des changements au niveau du foie. À la dose de 400 mg/kg/jour, 25 animaux sur 50 sont morts à compter de la 15^e semaine. Le taux d'ALAT et les taux sanguins d'azote uréique ont légèrement augmenté. Le rapport relatif du poids de certains organes en comparaison du poids total était augmenté au niveau du cœur, du foie et des reins.

Carcinogénèse et mutagenèse

L'administration de carbamazépine à des rats Sprague-Dawley pendant 2 ans, dans leur régime alimentaire, à des doses de 25, 75 et 250 mg/kg/jour, a entraîné une augmentation liée à la dose de la fréquence des tumeurs hépatocellulaires chez les femelles et des adénomes cellulaires interstitiels bénins dans les testicules des mâles. La carbamazépine doit donc être considérée comme carcinogène chez le rat Sprague-Dawley. Des études de mutagenèse menées chez des mammifères et des bactéries avec la carbamazépine ont donné des résultats négatifs. On ne connaît pas à ce jour la pertinence de ces résultats quant à l'utilisation de la carbamazépine chez l'être humain.

Une atrophie des testicules et une déficience de la spermatogénèse ont été observées au cours d'une étude de quatre semaines sur l'administration orale de la carbamazépine chez le rat à raison de 100 mg/kg/jour, mais ces effets n'ont pas été constatés chez les animaux traités par des doses de 200, 500 ou 1000 mg/kg/jour. Au cours d'une étude de 24 semaines chez le rat, des signes d'atrophie testiculaire ont été observés chez 3 animaux sur 10 recevant 50 mg/kg/jour et chez un animal sur 10 recevant 100 mg/kg/jour. Par ailleurs, aucune lésion testiculaire n'a été constatée à la dose de 200 mg/kg/jour. Dans une étude de un an, on a noté une inhibition de la spermatogénèse et une atrophie des testicules chez 6 des 19 rats mâles survivants du groupe recevant 400 mg/kg/jour.

Chez le chien, l'examen macroscopique a révélé une coloration anormale grise ou brunâtre de la vessie aux doses de 100 et 200 mg/kg/jour dans une étude de 3 mois, et à toutes les doses (50, 100 et 150 mg/kg/jour) dans une étude de un an. À l'examen histologique, on a découvert un pigment brunâtre dans les macrophages de la sous-muqueuse. On considère que ce pigment est un métabolite non toxique et qu'il n'est pas dû à la présence de mélanine ou d'éléments argentaffines. Après 12 mois, on a constaté une atteinte hépatique minime chez un chien.

Études de la reproduction

Au cours d'études sur la reproduction menées avec la carbamazépine chez le rat et le lapin, on a constaté quelques anomalies chez environ 1 % de la progéniture.

Dans des études de la reproduction chez le rat, on a observé des anomalies bilatérales des côtes chez 2 des petits à des doses de 250 mg/kg et des fentes palatines et des pieds bots chez 4 animaux à des doses de 650 mg/kg. Deux de ces derniers étaient aussi anophtalmiques. Lorsque la carbamazépine a été administrée par voie parentérale à la souris et au rat, elle a entraîné une fréquence faible mais néanmoins définitive d'anomalies, y compris anencéphalie, anophtalmie, fente palatine et queue rudimentaire ou absente. Dans une étude chez la souris, la carbamazépine (à raison de 40 à 240 mg/kg de poids corporel par jour par voie orale) a causé des anomalies (principalement dilatation des ventricules cérébraux) chez 4,7 % des fœtus exposés comparativement à 1,3 % des animaux témoins).

Chez les rates qui allaitent, une toxicité s'est manifestée par l'absence de gain pondéral et une apparence chétive à la dose de 200 mg/kg.

BIBLIOGRAPHIE

Publications cliniques - Épilepsie

AMA DRUG EVALUATIONS: Anticonvulsants.

American Medical Assoc Chicago, Illinois 1983; 295-328

BEERMAN B, et al.

Advanced heart block aggravated by carbamazepine. *Br Heart J* 1975; 37: 688-691

BESSER R, et al.

Slow-Release Carbamazepine in the Treatment of Epilepsy. 2. A comparison of the 24-hour plasma levels in response to two different formulations. *Akt Neurol* 1985;12: 75-77 (Translation)

BERTILSSON L.

Clinical pharmacokinetics of carbamazepine.

Clin Pharmacokinet 1978; 3:128-143

BLOMBERG J-H, et al.

Treatment of epilepsy with Tegretol. *Lakartidningen* 1970; 67(38):4305-4311 (Translation)

FAIGLE JW, and FELDMANN KF.

Carbamazepine: Biotransformation. IN: Woodbury DM et al (eds): *Antiepileptic Drugs*, (Raven Press, New York 1982): 2nd (ed): 483-495

GERARDIN A, et al.

HENRIKSEN O, et al. How to use Carbamazepine. In: *Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics*. Ed MORSELLI PL, et al. (Ravan Press NY) 1983; 237-243

HÖPPENER RJ, et al.

Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia* 1980; 21: 341-350

HOUBEN PFM, et al.

Anticonvulsant drugs and folic acid in young mentally retarded epileptic patients. *Epilepsia* 1971; 12 (3): 235-247.

HUNTER J, et al.

Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsant. *Br Med* 1971; 4: 202-204

HVIDBERG EF, and DAM M.

Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 1976;1: 161-188

JANZ D, and SCHMIDT D.

Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet* 1974;1: 1113

KRÄMER G, et al.

Slow-Release Carbamazepine in the Treatment of Epilepsy. 1. Comparisons of the 24-hour plasma levels during treatment with conventional and slow-release carbamazepine formulations. *Akt Neurol* 1985;12: 70-74 (Translation)

KRÄMER G, et al.

Slow-Release Carbamazepine: Kinetic and Therapeutic Aspects. *Psycho* 1985;11: 441-442 (Translation)

KRÜGER HJ.

Carbamazepine in the Treatment of Epilepsy - Follow-up studies over a period of 9 years. *Med Welt* 1972; 23 (24): 896 (Translation)

LAENGLER H, and DETERING K.

Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet* 1974; 2: 600

LEVY RH, et al.

Pharmacokinetics of Carbamazepine in normal man.

Clin Pharmacol Ther 1975;17: 657-668

LIVINGSTON S1.

Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence. Charles C. Thomas, Publisher, 1972

MATTSON RH, et al.

Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures

N Engl J Med 1985; 313 (3):145-151

MIKATI MA, and BROWNE TR.

Comparative efficacy of antiepileptic drugs *Clin Neuropharmacol (USA)* 1988;11 (2):130-140

MIVILLE J.

Le Tégrétol dans l'épilepsie. *Vie Médi Can Fr* 1972;1:1080-1083

MORSELLI PL, et al.

Pharmacokinetic studies with carbamazepine in epileptic patients.

IN: Birkmayer W. (ed.) "Epileptic seizures-behaviour-pain", H. Huber Publisher Bern/Stuttgart/Vienna 1975;141-150

MORSELLI PL, and FRIGERIO A.

Metabolism and pharmacokinetics of carbamazepine. *Drug Metab Rev* 1975; 4 (1): 93-113

MORSELLI PL, et al.

Bioavailability of two carbamazepine preparations during chronic administration to epileptic patients. *Epilepsia (USA)* 1975; 16: 759 - 764.

MORSELLI PL, and FRANCO-MORSELLI R.

Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in adults. *Pharmacol Ther* 1980;10: 65-101

NAMOLI A. P

rolonged Treatment with Carbamazepine (TEGRETOL) of the Convulsions and Mental Abnormalities of Epilepsy. *Riv Neurol* 1972; XLII fasc.1 (Translation)

RAMSAY RE, et al.

A double-blind study comparing carbamazepine with phenytoin as initial seizure therapy in adults *N Engl J Med* 1983; 33: 904-910

RODIN EA, et al.

The effects of carbamazepine on Patients with Psychomotor Epilepsy: Results of a double blind study. *Epilepsia* 1974;15: 547-561

SILLANPÄÄ M.

Carbamazepine. Pharmacology and Clinical Uses. *Acta Neurol Scand* 1981; 64: (Suppl. 88):1-202

SINGH A, and SAZENA B.

Carbamazepine and Diphenylhydantoin in the Treatment of Grand Mal Epilepsy - A Comparative Clinical Trial. Sixth International Symposium on Epilepsy, Brussels, Belgium 1974

TOMSON T.

Interdosage fluctuations in plasma carbamazepine concentration determine intermittent side effects. *Arch Neurol* 1984; 41: 830-834

TROUPIN AS, et al.

Carbamazepine as an anticonvulsant: A Pilot Study. *Neurology* 1974; 24: 863-869

WADA JA, et al.

Pharmacokinetic comparison of tablet and suspension dosage forms of carbamazepine. *Epilepsia* 1978; 19(3): 251-255.

WULFSOHN M.

Carbamazepine (Tegretol) in the Long-Term Treatment of Grand Mal Epilepsy. *South Afr Med J* 1972; 46:1091

TEGRETOL in Epilepsy: Report of an international clinical symposium held at the Royal Garden Hotel, London 1972; CAS Wink, Editor. Manchester, C: Nicholls & Co. Ltd., 1972;140

Publications cliniques – Névralgie du trijumeau

ARIEFF AJ, et al.

Tegretol in trigeminal neuralgia. Pilot study. Trans Am Neurol Assoc 1966; 91:186

CARNAILLE H, et al.

Etude statistique de près de 700 cas de facialegies traitées par le Tégrétol. Acta Neurol Belg 1966; 66:175-196

GRAHAM JG, et al.

Treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine, a follow-up study. Br Med J 1966;1: 210-211

HEATHFIELD KWG, et al.

Treatment of trigeminal neuralgia with Tegretol. Br Med J 1966;1: 481

KILLIAN JM.

Tegretol in trigeminal neuralgia with special reference to hematopoietic side effects. Headache 1969; 9: 58-63

LLOYD-SMITH DL, et al.

A long-term low-dosage study of carbamazepine in trigeminal neuralgia. Headache 1969; 9: 64-72

MAROTTA JT.

A long-term study in trigeminal neuralgia. Headache 1969; 9: 83

MURPHY JP.

Tegretol (carbamazepine): A new and effective medical treatment of trigeminal neuralgia, with a note concerning its use in the syndrome of thalamic hyperpathia. Med Ann DC 1966; 35: 658

NICOL CF.

A four year double blind study of Tegretol in Facial Pain. Headache 1969;9:54-57

RASKIND B.

Trigeminal neuralgia. Definitive treatment of 46 patients. Int Surg 1966; 46:5-11

RASMUSSEN P, et al.

Tegretol in the treatment of trigeminal neuralgia. A controlled study of 48 patients. Proc. III Int. Cong. Neurol. Surg., Copenhagen, 1965, Excerpta Med. Int. Cong., 1965; 110 (761): 93 (224)

SACHDEV KK, and LLOYD-SMITH DL.

The use and limitations of carbamazepine in trigeminal neuralgia. Can Med Assoc J 1967; 97: 235

Publications cliniques - Manie

BALLENGER JC, and POST RM.

Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment. *Am J Psychiatry* 1980;137: 782-790

BROWN A, et al.

Carbamazepine compared to haloperidol in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 229-238

CHOU JC-Y.

Recent advances in treatment of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11: 3-21

GROSSI E, et al.

Carbamazepine vs chlorpromazine in mania: A double-blind trial.

IN: Emrich HM, Okuma T. and Müller A.A. (eds). *Anticonvulsants in affective disorders. Excerpta medica Amsterdam* 1984;177-187

KLEIN E, et al.

Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:165-170

KRAMLINGER KG, and POST RM.

Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 378-385

LENZI A, et al.

Use of Carbamazepine in acute psychosis: A controlled study. *J Int Med Res* 1986;14: 78-84

LERER B, et al.

Carbamazepine versus lithium in mania: A double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (3): 89-93

LUSZNAT RM, et al.

Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988;153:198-204

MÖLLER HJ, et al.

Double-blind evaluation of the antimanic properties of carbamazepine as comedication to haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:127-136

OKUMA T, et al.

Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: A double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979; 66: 211- 217

PLACIDI GF, et al.

The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: A randomised, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 490- 494

POST RM, et al.

Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987; 21: 71-83

POST RM.

Non-lithium treatment for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (8) (Suppl 9-16)

STOLL KD, et al.

Carbamazepine vs haloperidol in manic syndromes IN: Shagass C (ed). *Biological Psychiatry* 1985. Elsevier Science, Amsterdam, 1986; 332-334

Autres références

CHUNG WH et al.

Medical Genetics: a Marker for Stevens-Johnson Syndrome *Nature* 2004; 428 (6982): 486

HUNG SI et al.

Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenetics and Genomics* 2006; 16 (4): 297-306

LONJOU C et al.

A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *The Pharmacogenomics Journal* 2006; 6 (4): 265-268

MAN CB et al.

Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007; 48 (5): 101

TEGRETOL[®] Product Monograph, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Submission Control No. 150136, Date of Revision: December 21, 2011.

**RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

**TARO-CARBAMAZEPINE
(comprimés de carbamazépine)
(comprimés à libération contrôlée de
carbamazépine)
(comprimés à croquer de carbamazépine)
(suspension orale de carbamazépine)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TARO-CARBAMAZEPINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TARO-CARBAMAZEPINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TARO-CARBAMAZEPINE vous a été prescrit par votre médecin :

- pour réduire le nombre de vos crises épileptiques;
- pour soulager la douleur provoquée par la névralgie du trijumeau;
- pour traiter votre manie aiguë ou votre trouble bipolaire.

Les effets de ce médicament :

TARO-CARBAMAZEPINE est un médicament qui appartient à la classe des anticonvulsivants et qui sert à traiter l'épilepsie. TARO-CARBAMAZEPINE est également utilisé dans le traitement de la douleur associée à la névralgie du trijumeau, ainsi que dans le traitement de la manie.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de TARO-CARBAMAZEPINE ou si vous ne savez pas pourquoi on vous l'a prescrit, veuillez consulter votre médecin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas prendre TARO-CARBAMAZEPINE si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la carbamazépine ou à l'un des ingrédients de TARO-CARBAMAZEPINE (voir la section **Les ingrédients non médicinaux sont**). Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Ne prenez pas TARO-CARBAMAZEPINE si vous êtes allergique à d'autres composés tricycliques comme l'amitriptyline, la trimipramine et l'imipramine;

- vous souffrez d'une maladie cardiaque grave (bloc cardiaque);
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous avez des antécédents de dépression de la moelle osseuse;
- vous avez des antécédents de maladie sanguine grave;
- vous présentez un trouble de la production de la porphyrine, un pigment qui joue un rôle important dans la fonction hépatique et dans la formation du sang (trouble également appelé porphyrie hépatique);
- vous prenez également des médicaments appartenant à un groupe particulier d'antidépresseurs appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).
- vous prenez aussi du voriconazole (Vfend) pour traiter une infection.
- TARO-CARBAMAZEPINE ne doit pas être utilisé pour soulager les douleurs légères au visage ni les maux de tête.
- Les comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE et la suspension TARO-CARBAMAZEPINE contiennent du sorbitol, lequel peut causer des dérangements d'estomac et de la diarrhée. Les patients aux prises avec un trouble héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Si l'une des situations décrites ci-dessus s'applique à vous, **informez-en votre médecin avant de prendre TARO-CARBAMAZEPINE.**

L'ingrédient médicinal est :

La carbamazépine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés TARO-CARBAMAZEPINE à 200 mg : cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium.

Comprimés à croquer TARO-CARBAMAZEPINE à 100 mg et à 200 mg : Eudragit RS 30D, phtalate de diéthyle, colorant rouge n° 40 de FD&C, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, croscarmellose sodique, saveur naturelle de cerise, sorbitol, stéarate de magnésium.

Comprimés à libération contrôlée TARO-CARBAMAZEPINE à 200 mg et à 400 mg : Eudragit

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

RS30D, phtalate de diéthyle, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, fécule de maïs, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium.

Suspension TARO-CARBAMAZEPINE à 100 mg/5 mL : acide citrique, colorant jaune n° 6 de FD&C, saveur d'orange, poloxamère 188, sorbate de potassium, propylène glycol, eau purifiée, sucre, solution de sorbitol, gomme xanthane.

Les formes posologiques sont :

TARO-CARBAMAZEPINE est offert sous forme de :

- comprimés renfermant 200 mg de carbamazépine.
- comprimés à libération contrôlée renfermant 200 mg ou 400 mg de carbamazépine.
- comprimés à croquer renfermant 100 mg ou 200 mg de carbamazépine.
- suspension buvable : 5 mL (1 mesure) renfermant 100 mg de carbamazépine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Sang** : Des effets indésirables graves touchant le nombre de cellules sanguines, quoique peu fréquents et rarement mortels, ont été signalés au cours de l'administration de carbamazépine. On a également observé d'autres effets secondaires, notamment : faible nombre de globules blancs, dépression de la moelle osseuse, hépatite et signes d'insuffisance hépatique tels que la jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux). Informez votre médecin sans tarder si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes. Votre médecin doit exercer une surveillance étroite, assortie de fréquents examens de laboratoire, pendant toute la durée du traitement par TARO-CARBAMAZEPINE afin de dépister aussitôt que possible tout signe d'anomalies du sang. Votre médecin doit mettre fin à votre traitement par TARO-CARBAMAZEPINE à la moindre manifestation de dépression de la moelle osseuse.
- **Peau** : Des réactions graves et parfois mortelles appelées érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson ont été signalées en association avec l'emploi de la carbamazépine. D'autres réactions cutanées, telles que les éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'éruption cutanée maculopapulaire, ont également été signalées. Bien qu'elles soient

rare, les formes graves d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux et de pustulose exanthématique aiguë généralisée peuvent également entraîner la mort. Étant donné que, dans certains cas, ces réactions cutanées sont attribuables à des facteurs génétiques, votre médecin pourrait vous recommander de subir une analyse sanguine pour établir si vous faites partie de la population à risque.

- Si vous avez une réaction cutanée grave, telle qu'une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des vésicules sur les lèvres, les yeux, autour de la bouche, ou une desquamation de la peau (peau qui pèle) s'accompagnant de fièvre, informez-en immédiatement votre médecin. Ce dernier pourra déterminer si cette réaction est liée à la prise de TARO-CARBAMAZEPINE et si c'est le cas, il mettra fin au traitement.
- **Cancer** : Des études de toxicité à long terme chez les rats ont révélé un risque d'apparition d'un cancer associé à l'administration de la carbamazépine. Avant de prendre TARO-CARBAMAZEPINE, discutez avec votre médecin des bienfaits et des risques possibles du traitement.

AVANT de prendre TARO-CARBAMAZEPINE, il y a des points importants que vous devez signaler à votre médecin ou à votre pharmacien :

- Votre état de santé, surtout si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du foie, des reins, du cœur ou du sang (y compris les maladies causées par d'autres médicaments).
- Si vous présentez des antécédents personnels ou familiaux de troubles osseux ou si vous prenez des antiépileptiques (tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, le lamotrigine, le valproate de sodium ou la carbamazépine) durant une période prolongée.
- Les allergies dont vous souffrez, particulièrement si vous avez déjà présenté une sensibilité inhabituelle (éruption cutanée ou autre signe d'allergie) à l'oxcarbazépine ou à tout autre médicament que vous devez prendre en raison de votre état de santé. Il est important de noter que si vous êtes allergique à TARO-CARBAMAZEPINE, la probabilité que vous présentiez une réaction allergique à l'oxcarbazépine (TRILEPTAL^{MD}) est d'environ 1 sur 4 (25 %).
- Si vous êtes enceinte.
- Si vous prévoyez devenir enceinte, pesez les avantages éventuels du traitement par TARO-

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

CARBAMAZEPINE par rapport aux risques qu'il présente avec votre médecin. L'évaluation des effets du traitement durant les trois premiers mois de grossesse est particulièrement importante. Votre médecin pourrait vous recommander de prendre de l'acide folique avant et pendant votre grossesse ainsi que de la vitamine K au cours des dernières semaines de grossesse.

- Si vous êtes une femme prenant un contraceptif hormonal (pilule anticonceptionnelle), TARO-CARBAMAZEPINE pourrait rendre ce contraceptif inefficace. Par conséquent, vous devez employer un autre moyen de contraception non hormonal en plus ou en remplacement de votre contraceptif hormonal durant votre traitement par TARO-CARBAMAZEPINE. Cette mesure devrait contribuer à prévenir toute grossesse non désirée. Si vous présentez des saignements vaginaux irréguliers ou des tachetures, informez-en immédiatement votre médecin. Si vous avez des questions à ce sujet, consultez un médecin ou un autre professionnel de la santé.
- Si vous allaitez; on sait que TARO-CARBAMAZEPINE passe dans le lait maternel. Vous devez peser les bienfaits de l'allaitement par rapport aux risques qu'il pourrait entraîner pour le nourrisson avec votre médecin.
- TARO-CARBAMAZEPINE peut avoir un effet sur la fertilité masculine ou causer une anomalie des spermatozoïdes.
- Les autres médicaments (avec ou sans ordonnance) que vous prenez.
- La quantité d'alcool que vous consommez habituellement.
- Si vous souffrez de glaucome (pression élevée dans l'œil).
- Si vous avez de la difficulté à uriner (rétention urinaire).
- Si votre médecin vous a mentionné que vous souffrez de troubles mentaux, d'un trouble mental appelé psychose, qui peut s'accompagner de confusion ou d'agitation ou si vous avez déjà songé au suicide.

Si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous, **consultez votre médecin.**

- Si vous êtes aux prises avec une réaction allergique, telle que de la fièvre accompagnée d'une enflure des ganglions, d'une éruption cutanée ou de la formation de cloques ou de vésicules sur la peau, informez-en immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus près (voir la section **Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires**).

- Si vous faites plus de crises d'épilepsie que d'habitude, informez-en immédiatement votre médecin.
- Si vous éprouvez des effets secondaires, tels que de la somnolence, des maux de tête, une perte d'équilibre, une vision double, des étourdissements, des nausées ou des vomissements, consultez votre médecin.
- Si, à n'importe quel moment, vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie. Un petit nombre de patients traités par des antiépileptiques ont signalé des idées et un comportement suicidaires. Si cela devait vous arriver, ou si vous observez de tels signes chez une personne à votre charge, consultez immédiatement le médecin traitant. Le patient doit alors faire l'objet d'une surveillance étroite. **Le traitement ne doit pas être cessé sans l'approbation du médecin traitant.**

On recommande de faire des examens périodiques des yeux durant le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE.

Ne pas conduire de véhicule ou manœuvrer des machines à moins d'avoir la certitude que TARO-CARBAMAZEPINE ne cause pas de somnolence ou des étourdissements et n'affecte pas votre vigilance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament d'ordonnance, un médicament en vente libre ou des produits naturels. Il est très important de le mentionner, car de nombreux médicaments et produits naturels peuvent interagir avec TARO-CARBAMAZEPINE.

Votre dose pourrait devoir être modifiée ou vous pourriez devoir cesser la prise d'un des autres médicaments.

Chez les femmes qui prennent un contraceptif hormonal (pilule anticonceptionnelle) et TARO-CARBAMAZEPINE, une irrégularité des règles peut se produire. Comme votre contraceptif hormonal pourrait perdre de son efficacité, vous devez envisager d'utiliser d'autres moyens de contraception.

- Ne consommez pas d'alcool durant le traitement par TARO-CARBAMAZEPINE.
- Ne consommez pas de pamplemousse ni de jus de pamplemousse, car l'effet de TARO-CARBAMAZEPINE pourrait s'en trouver

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

amplifié. D'autres jus de fruits, tels que le jus d'orange ou de pomme, n'ont pas cet effet.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La posologie doit être déterminée en fonction des besoins de chaque patient. Il est très important de prendre TARO-CARBAMAZEPINE selon les directives de votre médecin.

- Ne jamais augmenter ou diminuer la dose recommandée de TARO-CARBAMAZEPINE que vous prenez, sauf si votre médecin vous en avise.
- Si vous prenez TARO-CARBAMAZEPINE, **n'interrompez pas soudainement votre traitement** sans d'abord consulter votre médecin. Ce dernier vous indiquera si vous pouvez cesser de prendre votre médicament et, le cas échéant, à quel moment le faire.
- Les comprimés TARO-CARBAMAZEPINE à croquer et la suspension TARO-CARBAMAZEPINE devraient être pris en 2 à 4 doses fractionnées par jour, avec les repas quand cela est possible.
- Les comprimés TARO-CARBAMAZEPINE à libération contrôlée doivent être avalés entiers avec un peu de liquide, pendant ou après les repas.
- Bien agiter la suspension TARO-CARBAMAZEPINE avant l'usage parce qu'autrement, vous pourriez ne pas prendre la dose exacte.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

La dose initiale est de 100 à 200 mg, 1 ou 2 fois par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient. Suivez toujours les directives de votre médecin.

Enfants de 6 à 12 ans

La dose initiale est de 100 mg le premier jour administrée en plusieurs prises. Le médecin déterminera la dose qui convient le mieux à l'enfant. Suivez toujours les directives de votre médecin.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre TARO-CARBAMAZEPINE, prenez votre dose dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas celle que vous avez oubliée et continuez votre traitement tel qu'il a été prescrit. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

TARO-CARBAMAZEPINE peut causer des effets secondaires chez certains patients. Ces effets, qui sont souvent d'intensité légère, surviennent surtout au début du traitement et disparaissent après quelques jours.

Consultez votre médecin dès que possible si vous présentez un des effets secondaires ci-dessous, étant donné que votre état pourrait nécessiter des soins médicaux :

Effets fréquents : perte de coordination musculaire, réactions allergiques cutanées, enflure des chevilles, des pieds ou des mollets (œdème), augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie, vision trouble, vision double.

Effets peu fréquents : tremblements, mouvements involontaires du corps.

Effets rares : modification du comportement, confusion, faiblesse, démangeaisons des yeux accompagnées de rougeur et d'enflure (conjonctivite), sensation de pression ou de douleur dans l'œil (signes d'une pression accrue dans l'œil), spasmes musculaires, mouvements involontaires des yeux, démangeaisons, enflure des ganglions, agitation ou hostilité (particulièrement chez les personnes âgées), évanouissement, difficulté à parler ou trouble de l'élocution, dépression accompagnée d'agitation, de nervosité ou d'autres modifications de l'humeur ou de l'état mental, hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas), tintement ou autres sons inexplicables dans les oreilles, baisse de l'ouïe, difficulté à respirer, douleur dans la poitrine, pouls rapide ou inhabituellement lent, engourdissement, picotements dans les mains et les pieds, besoin fréquent d'uriner, réduction soudaine de la quantité d'urine, perturbation du goût, sécrétion inhabituelle de lait par les seins, augmentation du volume des seins chez l'homme, enflure ou rougeur le long d'une veine extrêmement sensible au toucher, une sensation souvent douloureuse (thrombophlébite), sensibilité accrue de la peau au soleil.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Les effets secondaires ci-dessous ne nécessitent habituellement aucun traitement médical. Cependant, consultez votre médecin si un ou plusieurs de ces symptômes persistent au-delà de quelques jours ou vous incommode beaucoup.

Effets fréquents : vomissements, nausées, étourdissements, somnolence, perte d'équilibre, prise de poids, maux de tête, sécheresse de la bouche.

Effets moins fréquents : constipation, diarrhée.

Effets rares : douleur abdominale, douleur articulaire ou musculaire, transpiration accrue, perte d'appétit, perte de cheveux, croissance excessive de poils sur le corps et le visage, troubles sexuels, infertilité chez l'homme, rougeur ou douleur à la langue, ulcères dans la bouche, altération de la pigmentation de la peau, acné.

L'emploi prolongé d'antiépileptiques tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, le lamotrigine et le valproate de sodium, est associé à un risque de diminution de la densité minérale osseuse pouvant entraîner l'affaiblissement et la fragilité des os.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Signes d'un manque de globules blancs (fièvre, mal de gorge, éruption cutanée, ulcères dans la bouche, enflure des ganglions ou résistance moindre aux infections)	√	
			√
	Pensées ou comporte-		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	<i>ments suicidaires</i> (pensées, plans et actions ayant pour but de vous faire du mal ou de vous enlever la vie)		
Rare	<i>Signes de lupus érythémateux aigu disséminé</i> (formation de plaques rouges, principalement sur le visage, pouvant s'accompagner de fatigue, de fièvre, de nausées ou d'une perte d'appétit.)	√	
Très rare	<i>Signes d'œdème angioneurotique et d'une réaction allergique grave</i> (enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées,		√

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, malaise ou sensation d'oppression dans la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience.)			
<i>Signes d'une réaction cutanée grave</i> (éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de cloques ou de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation [peau qui pèle], accompagnée de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux ou de douleur dans certaines parties du corps)			√
<i>Signes d'hépatite</i> (jaunissement du blanc des yeux ou de la peau)		√	
<i>Signes de méningite</i>			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
(fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur du cou et hypersensibilité à la lumière vive)			
<i>Signes de pancréatite</i> (douleur vive dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements ou perte d'appétit)	√		
Réduction marquée du débit urinaire en raison de troubles rénaux ou présence de sang dans les urines.	√		
<i>Signe de porphyrie ou d'hépatite</i> (urines foncées)		√	
<i>Signes d'un manque de toutes les cellules sanguines</i> (fatigue, mal de tête, essoufflement à l'effort, étourdissements; teint pâle, infections fréquentes entraînant de	√		

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	la fièvre, des frissons, des maux de gorge ou des ulcères dans la bouche, prédisposition accrue aux saignements et aux ecchymoses [bleus], saignements de nez)			
	<i>Signes du syndrome malin des neuroleptiques</i> (raideurs musculaires, forte fièvre, altération de la conscience, hypertension [haute pression], salivation excessive)			√
	Fréquence cardiaque irrégulière ou douleur dans la poitrine	√		
	Altération de la conscience ou évanouissement		√	
	<i>Symptômes pouvant être causés par un faible taux de sodium dans le sang</i> (léthargie, confusion,	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	contractions musculaires ou aggravation importante des crises d'épilepsie)			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TARO-CARBAMAZEPINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Comprimés Taro-Carbamazepine : entreposer à 25 °C (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité et de la lumière.
- Comprimés à libération contrôlée Taro-Carbamazepine : entreposer entre 15 °C et 25 °C, protéger de l'humidité.
- Comprimés à croquer Taro-Carbamazepine : entreposer à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité et de la lumière.
- Suspension Taro-Carbamazepine : entreposer dans un contenant hermétiquement fermé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité et de la lumière. Jeter 2 mois après l'ouverture.
- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet;
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- en remplissant un formulaire de déclaration de

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789;

- par la poste, au :

Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701E

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à

www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de votre maladie.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.taro.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Taro Pharmaceuticals, Inc. au : 1-800-268-1975.

Ce document a été rédigé par :

Taro-Pharmaceuticals Inc.

130 East Drive

Brampton (Ontario)

L6T 1C1

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision :31 mai 2013