

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oxcarbazepine Viatris 150 mg comprimés pelliculés  
Oxcarbazepine Viatris 300 mg comprimés pelliculés  
Oxcarbazepine Viatris 600 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'oxcarbazépine.  
Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'oxcarbazépine.  
Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'oxcarbazépine.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé de 150 mg contient 1,23 mg de lactose monohydraté.  
Chaque comprimé de 300 mg contient 2,46 mg de lactose monohydraté.  
Chaque comprimé de 600 mg contient 4,92 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé convexe normal, oblong, de couleur jaune chamois, portant en relief la marque "OX/150" sur une face et "G/G" sur l'autre face. Le comprimé comporte une barre de cassure qui n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

Comprimé pelliculé convexe normal, oblong, de couleur jaune chamois, portant en relief la marque "OX/300" sur une face et "G/G" sur l'autre face. Le comprimé comporte une barre de cassure qui n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

Comprimé pelliculé convexe normal, oblong, de couleur jaune chamois, portant en relief la marque "OX/600" sur une face et "G/G" sur l'autre face. Le comprimé comporte une barre de cassure qui n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Oxcarbazépine Viatris est indiqué pour le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans crises tonico-cloniques secondairement généralisées.

Oxcarbazépine Viatris est indiqué pour être utilisé en monothérapie ou en traitement adjuvant chez l'adulte et l'enfant de 6 ans et plus.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie :

En monothérapie et en traitement adjuvant, le traitement par oxcarbazépine débute par une dose cliniquement efficace, répartie en deux prises. La dose peut être augmentée en fonction de la réponse clinique du patient. Lors du remplacement d'autres médicaments antiépileptiques concomitants par oxcarbazépine, la dose du/des médicament(s) antiépileptique(s) doit être réduite progressivement lors de l'instauration du traitement par oxcarbazépine. En traitement adjuvant, la charge médicamenteuse antiépileptique totale du patient étant augmentée, il peut être nécessaire de réduire la dose du ou des médicament(s) antiépileptique(s) associé(s) et/ou d'augmenter plus lentement la dose d'oxcarbazépine (voir rubrique 4.5).

#### **Surveillance thérapeutique pharmacologique**

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

La surveillance des concentrations plasmatiques de l'oxcarbazépine ou du DMH n'est généralement pas justifiée. Cependant, elle peut être utile dans les situations où une altération de la clairance du MDH est attendue (voir rubrique 4.4). Dans ces situations, la dose d'oxcarbazépine peut être ajustée (en fonction des concentrations plasmatiques mesurées 2 à 4 heures après l'administration) afin de maintenir les concentrations plasmatiques maximales du DMH < 35 mg/l.

#### *Adultes*

#### Monothérapie

##### **Dose initiale recommandée**

Le traitement par oxcarbazépine doit être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8 à 10 mg/kg/jour), répartie en 2 prises.

##### **Dose d'entretien**

Si cela s'indique cliniquement, la dose peut être augmentée de 600 mg/jour maximum, à intervalles d'environ une semaine, à partir de la dose initiale, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Les effets thérapeutiques s'observent avec des doses comprises entre 600 mg/jour et 2400 mg/jour.

Des études contrôlées en monothérapie menées chez des patients non traités à ce moment par d'autres médicaments antiépileptiques ont montré que la dose de 1200 mg/jour est efficace; néanmoins, une dose de 2400 mg/jour d'oxcarbazépine s'est révélée efficace chez des patients plus réfractaires, passés d'autres médicaments antiépileptiques à une monothérapie par oxcarbazépine.

### **Dose maximale recommandée**

En milieu hospitalier contrôlé, des augmentations de dose allant jusqu'à 2400 mg/jour ont été obtenues en 48 heures.

### Traitement adjuvant

### **Dose initiale recommandée**

Le traitement par oxcarbazépine doit être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8 à 10 mg/kg/jour), répartie en 2 prises.

### **Dose d'entretien**

Si cela s'indique cliniquement, la dose peut être augmentée de 600 mg/jour maximum, à intervalles d'environ une semaine, à partir de la dose initiale, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Les réponses thérapeutiques s'observent avec des doses comprises entre 600 mg/jour et 2400 mg/jour.

### **Dose maximale recommandée**

Dans une étude contrôlée portant sur un traitement adjuvant, des doses journalières de 600 à 2400 mg/jour se sont avérées efficaces. Cependant, la majorité des patients n'ont pu tolérer la dose de 2400 mg/jour sans une réduction de la posologie des médicaments antiépileptiques associés, principalement en raison d'effets indésirables sur le système nerveux central. Des doses journalières supérieures à 2400 mg/jour n'ont pas été étudiées de façon systématique dans les essais cliniques.

### *Patients âgés (65 ans et plus)*

Aucun ajustement spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés étant donné que les doses thérapeutiques sont adaptées en fonction de chaque patient. Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (voir les informations ci-dessous relatives à la posologie en cas d'insuffisance rénale).

Une surveillance étroite des concentrations de sodium est requise chez les patients présentant un risque d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

### *Patients souffrant d'insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée. L'oxcarbazépine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. La prudence est dès lors de mise lorsque l'on prescrit de l'oxcarbazépine à des patients sévèrement atteints (voir rubrique 5.2).

### *Patients souffrant d'insuffisance rénale*

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatine inférieure à 30 ml/min), le traitement par oxcarbazépine doit être instauré avec la moitié de la dose initiale habituelle (300 mg/jour) et augmenté en respectant des intervalles d'au moins une semaine, jusqu'à obtenir la réponse clinique souhaitée (voir rubrique 5.2).

Une augmentation de la dose chez des patients souffrant d'insuffisance rénale peut nécessiter une surveillance plus attentive.

#### *Population pédiatrique*

##### **Dose initiale recommandée**

En monothérapie et en traitement adjuvant, l'oxcarbazépine doit être instaurée avec une dose de 8-10 mg/kg/jour, répartie en 2 prises.

##### **Dose d'entretien**

Dans les études utilisant l'oxcarbazépine en tant que traitement adjuvant, une dose d'entretien de 30 à 46 mg/kg/jour, atteinte en deux semaines, s'est révélée efficace et bien tolérée chez les enfants. Des effets thérapeutiques ont été observés avec une dose d'entretien médiane d'environ 30 mg/kg/jour.

##### **Dose maximale recommandée**

Si cela s'indique cliniquement, la dose peut être augmentée de 10 mg/kg/jour maximum, à intervalles d'environ une semaine, à partir de la dose initiale, jusqu'à une dose maximale de 46 mg/kg/jour, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée (voir rubrique 5.2).

Oxcarbazépine Viatris est recommandé chez les enfants de 6 ans et plus. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées dans des essais cliniques contrôlés portant sur environ 230 enfants âgés de moins de 6 ans (jusqu'à 1 mois). Oxcarbazépine Viatris n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans, sa sécurité et son efficacité n'ayant pas été établies de manière adéquate.

Toutes les recommandations posologiques mentionnées ci-dessus (adultes, sujets âgés et enfants) reposent sur les doses évaluées dans les études cliniques dans toutes les tranches d'âge. Cependant, de plus faibles doses initiales peuvent être envisagées.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Oxcarbazépine Viatris peut être pris avec ou sans aliments.

Les comprimés comportent une barre de cassure et peuvent être divisés en deux afin de permettre au patient d'avaler plus facilement le comprimé. Cependant, le comprimé ne peut pas être divisé en doses égales. Pour les enfants, qui ne peuvent pas avaler de comprimés ou chez lesquels on ne peut pas administrer la dose requise en utilisant des comprimés, il existe d'autres formes pharmaceutiques contenant de l'oxcarbazépine.

### **4.3 Contre-indications**

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

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de classe I (immédiate), notamment éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème angioneurotique, et des rapports d'anaphylaxie ont été signalés au cours de la période post-commercialisation. Des cas d'anaphylaxie et d'œdème angioneurotique impliquant le larynx, la glotte, les lèvres et les paupières ont été rapportés après la prise de la première dose d'oxcarbazépine ou de doses ultérieures. Si un patient développe ces réactions après un traitement par Oxcarbazépine Viatriis, le médicament doit être arrêté et un traitement alternatif doit être instauré.

Les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine doivent être informés qu'environ 25 à 30% d'entre eux peuvent développer des réactions d'hypersensibilité (p.ex. des réactions cutanées graves) avec l'oxcarbazépine (voir rubrique 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions d'hypersensibilité avec atteinte multi-organes, peuvent également se produire chez des patients n'ayant pas d'antécédents d'hypersensibilité à la carbamazépine. Ces réactions peuvent affecter la peau, le foie, le sang et le système lymphatique ou d'autres organes, soit individuellement, soit ensemble dans le contexte d'une réaction systémique (voir rubrique 4.8). En général, si des signes et des symptômes évocateurs de réactions d'hypersensibilité apparaissent, le traitement par oxcarbazépine doit être immédiatement arrêté.

##### Effets dermatologiques

Des réactions dermatologiques graves, notamment un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et un érythème multiforme ont été très rarement rapportés en association avec l'utilisation d'oxcarbazépine. Les patients présentant des réactions dermatologiques graves peuvent devoir être hospitalisés, parce que ces affections peuvent mettre leur vie en danger et peuvent, dans de très rares cas, s'avérer fatales. Des cas liés à la prise d'oxcarbazépine se sont produits chez des enfants et des adultes. Le délai médian d'apparition était de 19 jours. Plusieurs cas isolés de récurrence de la réaction cutanée grave ont été signalés après la reprise du traitement par oxcarbazépine. Les patients qui développent une réaction cutanée avec Oxcarbazépine Viatriis doivent être rapidement évalués et l'oxcarbazépine doit être arrêtée immédiatement, à moins que l'éruption cutanée ne soit manifestement pas due au médicament. En cas d'arrêt du traitement, il faut envisager de remplacer l'oxcarbazépine par un autre médicament antiépileptique pour éviter des crises de sevrage. L'oxcarbazépine ne doit pas être réinstaurée chez des patients qui ont arrêté le traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3).

##### Allèle HLA-B\*1502 – dans les populations chinoise Han, thaïlandaise et asiatiques autres

Il a été montré que, chez les sujets d'origine chinoise Han ou thaïlandaise, le HLA-B\*1502 est étroitement associé au risque de développer la sévère réaction cutanée connue sous le nom de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/nécrolyse épidermique toxique (NET) lorsqu'ils sont traités par carbamazépine. La structure chimique de l'oxcarbazépine est similaire à celle de la carbamazépine et il est possible que les patients qui sont positifs pour le HLA-B\*1502 puissent aussi être des patients à risque pour le SSJ/la NET après un traitement par oxcarbazépine. Certaines données semblent indiquer qu'une telle association existe pour

l'oxcarbazépine. La prévalence des porteurs de HLA-B\*1502 est d'environ 10 % dans les populations chinoise Han et thaïlandaise. Chaque fois que cela est possible, ces sujets doivent être dépistés pour cet allèle avant de commencer un traitement par carbamazépine ou une substance active chimiquement apparentée. Si des patients de ces origines sont testés positifs pour l'allèle HLA-B\*1502, l'utilisation d'oxcarbazépine peut être envisagée si les bénéfices sont estimés l'emporter sur les risques.

En raison de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (p. ex. plus de 15 % dans les Philippines et en Malaisie), il peut être envisagé de tester génétiquement les populations à risque pour la présence de HLA-B\*1502.

La prévalence de l'allèle HLA-B\*1502 est négligeable p. ex. dans les populations africaines, hispaniques et de descendance européenne échantillonnées, ainsi que chez les Japonais et les Coréens (< 1 %).

La fréquence des allèles fait référence au pourcentage de chromosomes dans la population porteuse d'un allèle donné. Étant donné que chaque personne porte deux copies de chaque chromosome, mais que même une copie de l'allèle HLA-B\*1502 peut être suffisante pour augmenter le risque de SSJ, le pourcentage de patients susceptibles d'être à risque correspond à près de deux fois la fréquence de l'allèle.

#### Allèle HLA-A\*3101 – populations japonaises et de descendance européenne

Certaines données suggèrent que le HLA-A\*3101 est associé à une augmentation du risque de réactions médicamenteuses cutanées indésirables induites par la carbamazépine, notamment le SSJ, la NET, le syndrome DRESS ou la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) sévère, ainsi que l'éruption cutanée maculopapuleuse chez les Japonais et les sujets de descendance européenne.

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

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

#### Allèle HLA-A\*3101 – Autres ascendances

La fréquence de cet allèle est estimée à moins de 5 % dans la majorité des populations australiennes, asiatiques, africaines et nord-américaines, avec certaines exceptions où elle est comprise entre 5 et 12 %. La fréquence a été estimée à plus de 15 % dans certains groupes ethniques d'Amérique du sud (Argentine et Brésil), d'Amérique du nord (amérindiens Navajos et Sioux, et Indiens Seri de Sonora au Mexique) et d'Inde du sud (Tamil Nadu) et comprise entre 10 % et 15% dans d'autres ethnies natives de ces régions.

La fréquence des allèles fait référence au pourcentage de chromosomes dans la population porteuse d'un allèle donné. Étant donné que chaque personne porte deux copies de chaque chromosome, mais que même une copie de l'allèle HLA-A\*3101 peut être suffisante pour augmenter le risque de SSJ, le pourcentage de patients susceptibles d'être à risque correspond à près de deux fois la fréquence de l'allèle.

On ne dispose pas de données suffisantes pour étayer une recommandation pour le dépistage du HLA-A\*3101 avant de commencer un traitement par carbamazépine ou substances chimiquement apparentées.

Si des patients de descendance européenne ou d'origine japonaise sont connus comme étant positifs pour l'allèle HLA-A\*3101, l'utilisation de carbamazépine ou de substances chimiquement apparentées peut être envisagée si les bénéfices sont estimés l'emporter sur les risques.

#### Limites du dépistage génétique

Les résultats du dépistage génétique ne doivent jamais remplacer une vigilance clinique et une prise en charge appropriées. De nombreux patients asiatiques positifs pour HLA-B\*1502 et traités par oxcarbazépine ne présenteront pas de SSJ/NET, tandis que des patients négatifs pour HLAB\* 1502, indépendamment de leur appartenance ethnique, pourront malgré tout présenter un SSJ/une NET. Il en va de même pour l'allèle HLA-A\*3101 concernant le risque de SSJ, de NET, de syndrome DRESS, de PEAG ou d'éruption cutanée maculopapuleuse. La survenue de ces réactions cutanées indésirables graves et la morbidité qui leur est associée en raison d'autres facteurs possibles, tels que la dose de médicament antiépileptique, l'observance, les traitements concomitants, les pathologies associées et le niveau de surveillance dermatologique n'ont pas été étudiées.

#### Informations destinées aux professionnels de la santé

Si l'on recherche la présence de l'allèle HLA-B\*1502, il est recommandé d'effectuer un « génotypage HLA-B\*1502 » haute résolution. Le test est positif si un ou deux allèles HLA-B\*1502 sont détectés et négatif si aucun allèle HLA-B\*1502 n'est détecté. De même, si l'on recherche la présence de l'allèle HLA-A\*3101, il est recommandé d'effectuer un « génotypage HLA-A\*3101 » haute résolution. Le test est positif si un ou deux allèles HLA-A\*3101 sont détectés et négatif si aucun allèle HLA-A\* 3101 n'est détecté.

#### Risque d'aggravation des crises convulsives

Un risque d'aggravation des crises convulsives a été signalé avec l'oxcarbazépine. Le risque d'aggravation des crises convulsives est observé en particulier chez les enfants, mais il peut se produire aussi chez les adultes. En cas d'aggravation des crises convulsives, l'oxcarbazépine doit être arrêtée.

#### Hyponatrémie

Des taux sériques de sodium inférieurs à 125 mmol/l, généralement asymptomatiques et ne nécessitant pas d'ajustement du traitement, ont été observés chez 2,7% des patients traités par oxcarbazépine. L'expérience acquise au cours des études cliniques montre que les taux sériques de sodium se sont normalisés après la réduction de la posologie d'oxcarbazépine, après l'arrêt du traitement ou lorsque le patient a été traité de manière conservatrice (p. ex. restriction hydrique). Chez les patients souffrant d'affections rénales préexistantes associées à un faible taux de sodium (p. ex. syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ou chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments hyponatrémiants (p. ex. diurétiques, desmopressine) ou des AINS (p. ex. indométacine), les taux sériques de sodium doivent être mesurés avant l'instauration du traitement.

Par la suite, les taux sériques de sodium devront être mesurés après environ deux semaines après le début du traitement, puis tous les mois pendant les trois premiers mois du traitement,



ou selon les besoins cliniques. Ces facteurs de risque peuvent en particulier s'appliquer aux sujets âgés. Lorsqu'on instaure un traitement hyponatrémiant chez des patients sous oxcarbazépine, il faut adopter la même approche en ce qui concerne les contrôles sériques de sodium. D'une manière générale, si des symptômes cliniques évocateurs d'hyponatrémie apparaissent pendant un traitement par oxcarbazépine (voir rubrique 4.8), on peut envisager de mesurer le sodium sérique. Chez les autres patients, le taux de sodium sérique peut être évalué dans le cadre du bilan biologique habituel.

Un contrôle régulier du poids de tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque (primaire ou secondaire) devra être effectué afin de détecter la survenue d'une rétention liquidienne. En cas de rétention liquidienne ou d'aggravation de l'affection cardiaque, le taux de sodium sérique doit être contrôlé. Si on observe une hyponatrémie, une restriction hydrique est une contre-mesure importante. Comme l'oxcarbazépine peut, mais très rarement, induire une perturbation de la conduction cardiaque, les patients présentant déjà des troubles de la conduction (p. ex. bloc auriculo-ventriculaire, arythmies) doivent être étroitement surveillés.

#### Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est un effet indésirable (de fréquence « peu fréquent », voir rubrique 4.8) de l'oxcarbazépine. Compte tenu de l'importance des hormones thyroïdiennes dans le développement des enfants après la naissance, une surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée chez les patients pédiatriques pendant le traitement par Oxcarbazépine Viatriis.

#### Fonction hépatique

On a rapporté de très rares cas d'hépatite qui se sont solutionnés favorablement dans la plupart des cas. Lorsqu'une anomalie hépatique est suspectée, la fonction hépatique doit être évaluée et il faut envisager d'arrêter l'administration d'oxcarbazépine. La prudence est de rigueur lors du traitement de patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Fonction rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la prudence est de rigueur pendant le traitement par oxcarbazépine, en particulier en ce qui concerne la dose initiale et l'augmentation de la dose. Une surveillance des concentrations plasmatiques du DMH peut être envisagée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Effets hématologiques

De rares rapports d'agranulocytose, d'anémie aplasique et de pancytopenie ont été observés chez des patients traités par oxcarbazépine après la commercialisation (voir rubrique 4.8). Un arrêt du médicament doit être envisagé si tout signe de dépression significative de la moelle osseuse se développe.

#### Comportement suicidaire

Une idéation et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idéation et de comportement suicidaires. On ne connaît pas le mécanisme de ce risque, et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque pour l'oxcarbazépine.

Dès lors, les patients doivent être surveillés sous l'angle des signes d'idéation et de comportements suicidaires, et un traitement approprié doit être envisagé. Il faut conseiller aux patients (et à leurs soignants) de demander un avis médical si des signes d'idéation et de comportement suicidaires apparaissent.

#### Contraceptifs hormonaux

Les femmes en âge de procréer doivent être averties du fait que la prise concomitante d'oxcarbazépine et de contraceptifs hormonaux peut rendre ce type de contraception inefficace (voir rubrique 4.5). Des formes de contraception supplémentaires, non hormonales, sont recommandées lorsqu'on utilise Oxcarbazepine Viatris.

#### Alcool

La prudence est recommandée en cas de consommation d'alcool lors du traitement par oxcarbazépine, en raison de la possibilité d'un effet sédatif additif.

#### Arrêt du médicament

Comme pour tous les médicaments antiépileptiques, Oxcarbazepine Viatris doit être arrêté progressivement pour minimiser le risque d'augmentation de la fréquence des crises.

#### Surveillance des concentrations plasmatiques

Bien que les corrélations entre la dose et les concentrations plasmatiques de l'oxcarbazépine ainsi qu'entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique ou la tolérance soient plutôt ténues, une surveillance des concentrations plasmatiques peut être utile dans les situations suivantes afin d'exclure une mauvaise observance ou dans les situations pour lesquelles une altération de la clairance du DMH est attendue, notamment :

- altérations de la fonction rénale (voir insuffisance rénale à la rubrique 4.2).
- grossesse (voir rubriques 4.6 et 5).
- utilisation concomitante de médicaments inducteurs des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des affections héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, une déficience en lactase totale ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### **Induction enzymatique**

L'oxcarbazépine et son métabolite pharmacologiquement actif (le dérivé monohydroxy, DMH) sont *in vitro* et *in vivo* de faibles inducteurs des enzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450, qui sont responsables du métabolisme d'un très grand nombre de médicaments, par exemple les immunosuppresseurs (par ex. ciclosporine, tacrolimus), les contraceptifs oraux (voir plus loin) et certains autres antiépileptiques (par ex. la carbamazépine). Cela se traduit par un taux plasmatique plus faible de ces médicaments (voir tableau ci-dessous résumant les résultats obtenus avec d'autres médicaments antiépileptiques).

*In vitro*, l'oxcarbazépine et le DMH sont de faibles inducteurs des UDP-glucuronyl transférases (on ne connaît pas les effets sur des enzymes spécifiques de cette famille). Dès lors, *in vivo*, l'oxcarbazépine et le DMH peuvent avoir un faible effet inducteur sur le

métabolisme des médicaments principalement éliminés par conjugaison via les UDP-glucuronyl transférases. Lorsqu'on instaure un traitement par oxcarbazépine ou qu'on modifie la dose, il peut s'écouler 2 à 3 semaines avant qu'on n'atteigne le nouveau niveau d'induction.

A l'arrêt d'un traitement par oxcarbazépine, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose des médicaments concomitants, et cette réduction doit être décidée en se basant sur un contrôle clinique et/ou un contrôle des taux plasmatiques. L'induction est susceptible de diminuer progressivement en 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

*Contraceptifs hormonaux*: il a été établi qu'oxcarbazépine a une influence sur les deux composants d'un contraceptif oral, l'éthinylœstradiol (EE) et le lévonorgestrel (LNG). Les valeurs moyennes de l'AUC de l'EE et du LNG ont été réduites respectivement de 48 à 52% et de 32 à 52%. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'oxcarbazépine et de contraceptifs hormonaux peut rendre ces derniers inefficaces (voir rubrique 4.4). Une autre méthode contraceptive fiable doit être utilisée.

### **Inhibition enzymatique**

L'oxcarbazépine et le DMH inhibent le CYP2C19. Dès lors, des interactions peuvent se produire lors de l'administration concomitante de fortes doses d'oxcarbazépine et de médicaments essentiellement métabolisés par le CYP2C19 (par ex. la phénytoïne). Les taux plasmatiques de phénytoïne ont augmenté jusqu'à 40% lors de l'administration d'oxcarbazépine à des doses supérieures à 1200 mg/jour (voir tableau ci-dessous, résumant les résultats obtenus avec d'autres anticonvulsivants). Dans ce cas, une réduction de la dose de la phénytoïne administrée simultanément peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2).

### **Médicaments antiépileptiques et inducteurs enzymatiques**

Les interactions potentielles entre l'oxcarbazépine et les autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées dans des études cliniques. L'effet de ces interactions sur les valeurs moyennes de l'AUC et de la  $C_{min}$  est résumé dans le tableau ci-dessous.

Résumé des interactions entre oxcarbazépine et médicaments antiépileptiques

Médicament antiépileptique associé	Influence d'oxcarbazépine sur la concentration du médicament antiépileptique	Influence du médicament antiépileptique sur la concentration de DMH
Carbamazépine	Diminution de 0–22% (augmentation de 30% de l'époxyde de carbamazépine)	Diminution de 40%
Clobazam	Non étudié	Pas d'influence
Felbamate	Non étudié	Pas d'influence
Lamotrigine	Pas d'influence	Pas d'influence
Phénobarbitone Phénytoïne	Augmentation de 14–15%	Diminution de 30–31%
Acide valproïque	Augmentation de 0–40%	Diminution de 29–35%
	Pas d'influence	Diminution de 0–18%

Il a été montré que les puissants inducteurs des enzymes du cytochrome P450 et/ou de l'UGT (par ex., la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbitone) diminuent les taux plasmatiques/sériques de DMH (29–49%) chez les adultes; chez les enfants âgés de 4 à

12 ans, la clairance du DMH a augmenté d'environ 35% par rapport à une monothérapie lorsqu'on leur a administré l'un des trois médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Un traitement concomitant par oxcarbazépine et lamotrigine a été associé à une augmentation du risque d'effets indésirables (nausées, somnolence, étourdissements et céphalées). Lorsqu'un ou plusieurs médicaments antiépileptiques sont administrés en même temps que l'oxcarbazépine, on peut envisager une adaptation soigneuse de la dose et/ou un monitoring des taux plasmatiques au cas par cas, notamment chez les patients pédiatriques traités simultanément par lamotrigine.

Aucune auto-induction n'a été observée avec l'oxcarbazépine.

### **Autres interactions médicamenteuses**

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

L'interaction entre l'oxcarbazépine et les IMAO est théoriquement possible, sur la base d'une relation structurelle de l'oxcarbazépine et des antidépresseurs tricycliques.

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

La combinaison de lithium et d'oxcarbazépine peut augmenter la neurotoxicité.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer et mesures contraceptives

L'oxcarbazépine peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique des contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol (EE) et du lévonorgestrel (LNG) (voir rubriques 4.4 et 4.5). Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace (de préférence non hormonale ; p. ex. un dispositif intra-utérin) pendant le traitement par oxcarbazépine.

### Grossesse

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

Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été observée avec une polythérapie, en particulier en cas de polythérapie incluant du valproate.

En outre, un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu, parce qu'une aggravation de la maladie est préjudiciable aussi bien pour la mère que pour le fœtus.

#### **Risque lié à l'oxcarbazépine :**

Il existe un nombre modéré de données chez la femme enceinte (300 à 1000 grossesses). Cependant, les données concernant le lien entre l'oxcarbazépine et des malformations congénitales sont limitées. Il n'y a pas d'augmentation de la fréquence totale de malformations avec l'oxcarbazépine comparativement à celle observée dans la population générale (2 à 3 %). Néanmoins, avec ce nombre de données, on ne peut totalement exclure un

risque tératogène modéré. Les résultats des études concernant le risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés à l'oxcarbazépine pendant la grossesse sont contradictoires et un risque ne peut être exclu.

En prenant ces données en considération:

- Si des femmes sous oxcarbazépine deviennent enceintes ou envisagent une grossesse, il faut réévaluer soigneusement l'utilisation de ce produit. Il faut administrer les doses efficaces les plus faibles et, chaque fois que cela est possible, il faut accorder la préférence à une monothérapie pendant au moins les trois premiers mois de la grossesse.
- Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par oxcarbazépine ne doit pas être interrompu, parce qu'une aggravation de la maladie est préjudiciable aussi bien pour la mère que pour le fœtus.

### **Surveillance et prévention:**

Certains médicaments antiépileptiques peuvent contribuer à un déficit en acide folique, cause possible d'anomalies fœtales. Une supplémentation en acide folique est recommandée avant et pendant la grossesse. Comme l'efficacité de cette supplémentation n'est pas prouvée, on doit proposer un diagnostic prénatal spécifique même aux femmes qui reçoivent une supplémentation en acide folique.

Des données portant sur un nombre limité de femmes indiquent que les taux plasmatiques du métabolite actif de l'oxcarbazépine, le dérivé 10-monohydroxy (MHD), peuvent progressivement diminuer pendant toute la grossesse. Il est recommandé de surveiller soigneusement la réponse clinique chez les femmes traitées par oxcarbazépine pendant la grossesse afin de s'assurer qu'un contrôle adéquat des crises est maintenu. Il faut envisager de déterminer les modifications des taux plasmatiques de MHD. Si les posologies ont été augmentées pendant la grossesse, les taux plasmatiques post-partum de MHD peuvent aussi être pris en considération pour un monitoring.

### **Chez le nouveau-né:**

Des troubles hémorragiques chez le nouveau-né ont été rapportés avec des médicaments antiépileptiques inducteurs hépatiques. Par mesure de précaution, il faut administrer de la vitamine K<sub>1</sub> de façon préventive durant les dernières semaines de la grossesse et il faut en administrer au nouveau-né.

### Allaitement

Oxcarbazépine Viatrix et son métabolite actif (le DMH) sont excrétés dans le lait maternel humain. Des données limitées indiquent que les concentrations plasmatiques de DMH chez les nourrissons allaités sont de 0,2 - 0,8 µg/mL, ce qui correspond à un maximum de 5 % de la concentration plasmatique maternelle de DMH. Bien que l'exposition semble faible, un risque pour le nourrisson ne peut être exclu. Par conséquent, la décision d'allaiter ou non pendant le traitement par [nom du produit] doit tenir compte à la fois des bénéfices de l'allaitement et du risque potentiel d'effets secondaires chez le nourrisson. S'il est allaité, le nourrisson doit être surveillé pour détecter tout effet indésirable tel qu'une somnolence et une faible prise de poids.

### Fertilité

Aucune donnée relative à la fertilité chez l'homme n'est disponible. Chez les rats, l'oxcarbazépine n'a pas eu d'effets sur la fertilité. Des effets sur les paramètres de la reproduction ont été observés chez des rates avec le DMH à des doses comparables à celles utilisées chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

L'oxcarbazépine a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des étourdissements, de la somnolence, une ataxie, une diplopie, une vision floue, des troubles de la vue, une hyponatrémie et une réduction du niveau de conscience ont été rapportés avec l'oxcarbazépine (pour la liste complète des effets indésirables, voir rubrique 4.8), en particulier au début du traitement ou lors des ajustements posologiques (plus fréquemment lors de la phase d'augmentation de la dose). Les patients doivent donc être prudents lorsqu'ils conduisent des véhicules ou lorsqu'ils utilisent des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont de la somnolence, des céphalées, des vertiges, de la diplopie, des nausées, des vomissements et de la fatigue, chez plus de 10% des patients.

Le profil de sécurité est basé sur les effets indésirables (EI) survenus dans les études cliniques et évalués comme liés à l'oxcarbazépine. En outre, des rapports cliniquement significatifs relatifs aux effets indésirables émanant de programmes compassionnels et de la surveillance post-commercialisation ont été pris en considération.

Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organe selon MedDRA.

Liste des effets indésirables présentée sous la forme de tableau

Estimation de la fréquence\*: très fréquents:  $\geq 1/10$ ; fréquents:  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ; peu fréquents:  $\geq 1/1.000$  et  $< 1/100$ ; rares:  $\geq 1/10.000$  et  $< 1/1.000$ ; très rares:  $< 1/10.000$ .

Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés par fréquence, l'effet le plus fréquent étant cité en premier. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

<p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></p> <p>Peu fréquent :</p> <p>Rare :</p> <p>Très rare :</p>	<p>Leucopénie</p> <p>Dépression de la moelle osseuse, anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie.</p> <p>Thrombocytopénie</p>
<p><b>Affections du système immunitaire</b></p>	

Rare :	Réactions anaphylactiques
Très rare :	Hypersensibilité <sup>#</sup>
<b>Affections endocriniennes</b> Fréquent :	Augmentation de poids
Peu fréquent :	Hypothyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Fréquent :	Hyponatrémie <sup>†</sup>
Rare :	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique avec des signes et symptômes de léthargie, de nausées, d'étourdissements, de diminution de l'osmolalité du sérum (sang), de vomissements, de maux de tête, d'état confusionnel ou d'autres signes et symptômes neurologiques.
<b>Affections psychiatriques</b> Fréquent :	Agitation (p. ex. nervosité), instabilité émotionnelle, état confusionnel, dépression, apathie
<b>Affections du système nerveux</b> Très fréquent :	Somnolence, céphalées, étourdissements
Fréquent :	Ataxie, tremblements, nystagmus, troubles de l'attention, amnésie, troubles du langage (y compris dysarthrie), plus fréquents lors de l'augmentation de la dose d'oxcarbazépine
<b>Affections oculaires</b> Très fréquent :	Diplopie
Fréquent :	Vision floue, troubles de la vue.
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Fréquent :	Vertiges
<b>Affections cardiaques</b> Très rare :	Bloc auriculo-ventriculaire, arythmies
<b>Affections vasculaires</b> Peu fréquent:	Hypertension

<p><b>Affections gastro-intestinales</b> Très fréquent:</p> <p>Fréquent :</p> <p>Très rare :</p>	<p>Vomissements, nausées</p> <p>Diarrhée, douleurs abdominales, constipation.</p> <p>Pancréatite et/ou élévation de la lipase et/ou des amylases</p>
<p><b>Affections hépatobiliaires:</b> Très rare :</p>	<p>Hépatite</p>
<p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Fréquent :</p> <p>Peu fréquent :</p> <p>Rare :</p> <p>Très rare :</p>	<p>Exanthème, alopecie, acné</p> <p>Urticaire</p> <p>Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruption et éosinophilie (DRESS)**, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**</p> <p>Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), œdème angioneurotique, érythème polymorphe (voir rubrique 4.4).</p>
<p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>  Rare :</p> <p>Très rare :</p>	<p>Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez des patients en traitement à long terme par oxcarbazépine ont été signalés. Le mécanisme par lequel l'oxcarbazépine affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.</p> <p>Lupus érythémateux disséminé</p>
<p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Très fréquent :</p> <p>Fréquent :</p>	<p>Fatigue</p> <p>Asthénie</p>
<p><b>Investigations</b></p>	



Peu fréquent :	Elévation des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines sanguines
Rare:	Diminution de T4 (avec signification clinique peu claire)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Peu fréquent:	Chutes

#### Description des effets indésirables sélectionnés

# Hypersensibilité (y compris hypersensibilité touchant des organes multiples) caractérisée entre autres par une éruption cutanée et de la fièvre. D'autres organes ou systèmes peuvent être touchés, comme le sang et le système lymphatique (par ex. éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, lymphadénopathie, splénomégalie), le foie (par ex. hépatite, résultats anormaux du bilan hépatique), les muscles et articulations (par ex. gonflement des articulations, myalgie, arthralgie), le système nerveux (par ex. encéphalopathie hépatique), les reins (par ex. insuffisance rénale, néphrite interstitielle, protéinurie), les poumons (par ex. œdème pulmonaire, asthme, bronchospasmes, fibrose pulmonaire interstitielle, dyspnée), angioœdème.

† Des taux de sodium inférieurs à 125 mmol/l ont été observés chez jusqu'à 2,7% des patients traités par oxcarbazépine, selon une fréquence jugée « fréquente » (voir rubrique 4.4). Dans la plupart des cas, l'hyponatrémie était asymptomatique et n'a pas nécessité d'ajustement du traitement.

Très rarement, une hyponatrémie peut se développer pendant l'utilisation d'oxcarbazépine ; elle est associée à des signes et symptômes tels que des crises convulsives, une encéphalopathie, une diminution du niveau de conscience, une confusion (voir également Affections du système nerveux pour d'autres effets indésirables), des troubles de la vision (par ex., vision floue), une hypothyroïdie, des vomissements et des nausées. De faibles taux de sodium sont généralement observés pendant les 3 premiers mois de traitement par oxcarbazépine, même s'il y a eu des patients qui ont développé un taux sérique de sodium < 125 mmol/l pour la première fois plus d'un an après le début du traitement (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

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

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **4.9 Surdosage**

Des cas isolés de surdosage ont été rapportés. La dose maximale absorbée était d'environ 48.000 mg.

##### Symptômes :

Troubles électrolytiques : hyponatrémie

Affections oculaires : diplopie, myosis, vision trouble

Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, hyperkinésie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue

Investigations : dépression respiratoire, allongement de l'intervalle QTc

Affections du système nerveux : somnolence, étourdissements, ataxie et nystagmus, tremblements, troubles de la coordination (coordination anormale), convulsions, céphalées, coma, perte de connaissance, dyskinésie

Affections psychiatriques : agressivité, agitation, état confusionnel

Affections vasculaires : hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée

##### Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Un traitement symptomatique et de soutien doit être administré comme il se doit. Il faut envisager d'éliminer le médicament par lavage gastrique et/ou de l'inactiver en administrant du charbon de bois activé.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Antiépileptiques, dérivés du carboxamide. Code ATC : N03AF02.

##### Mécanisme d'action

L'activité pharmacologique de l'oxcarbazépine est principalement liée à son métabolite, le DMH (voir rubrique 5.2). On pense que le mécanisme d'action de l'oxcarbazépine et du DMH est surtout basé sur le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui a pour effet de stabiliser les membranes neuronales hyper-excitées, d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de diminuer la propagation des influx synaptiques. En outre, il est possible qu'une augmentation de la conductance du potassium et une modulation des canaux calciques voltage-dépendants activés contribuent également aux effets anticonvulsivants. On n'a pas observé d'interactions significatives avec les neurotransmetteurs cérébraux ni les sites récepteurs modulateurs.

##### Effets pharmacodynamiques

L'oxcarbazépine et son métabolite actif (le DMH) sont des antiépileptiques puissants et efficaces chez l'animal. Ils ont protégé les rongeurs contre les crises tonico-cloniques généralisées et, à moindre degré, contre les crises cloniques et, chez des singes Rhésus

porteurs d'implants en aluminium, ils ont aboli ou réduit la fréquence des crises partielles récurrentes chroniques. Chez des souris et rats traités quotidiennement pendant respectivement 5 jours ou 4 semaines par oxcarbazépine ou DMH, aucune tolérance (c'est-à-dire une atténuation de l'activité anticonvulsivante) n'a été observée vis-à-vis des crises tonico-cloniques.

#### Pharmacodynamie/études d'efficacité

Une étude observationnelle, prospective, ouverte, multicentrique, non comparative, d'une durée de 24 semaines a été menée en Inde après la mise sur le marché. Sur une population d'étude de 816 patients, 256 patients pédiatriques (âgés de 1 mois à 19 ans) avec crises généralisées tonico-cloniques (secondaires ou primaires) ont été traités par oxcarbazépine en monothérapie. La dose initiale d'oxcarbazépine pour tous les patients âgés de plus de 6 ans était de 8 à 10 mg/kg/jour, répartis sur 2 prises. Pour les 27 sujets âgés de 1 mois à 6 ans, l'intervalle posologique était de 4,62 à 27,27 mg/kg/jour pour la dose initiale et de 4,29 à 30,00 mg/kg/jour pour la dose d'entretien. Le critère d'évaluation principal était la réduction de la fréquence des crises entre l'inclusion et la semaine 24. Dans la tranche d'âge de 1 mois à 6 ans (n=27), le nombre de crises est passé de 1 [intervalle] [1-12] à 0 [0-2] ; dans la tranche d'âge de 7 ans à 12 ans (n=77), la fréquence est passée de 1 [1-22] à 0 [0-1] ; et dans la tranche d'âge de 13 à 19 ans (n=152), la fréquence est passée de 1 [1-32] à 0 [0-3].

#### Population pédiatrique

Aucun problème spécifique de sécurité n'a été identifié parmi les patients pédiatriques. Les données étayant le rapport bénéfice/risque issues de l'étude en ce qui concerne les enfants de moins de 6 ans ne sont pas concluantes (voir rubrique 4.2).

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

Deux études de l'efficacité, randomisées, en insu de l'évaluateur et à dose contrôlée (étude 2339 et étude 2340) ont été menées chez des patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 17 ans (n = 31 patients âgés de 6 à < 17 ans ; n = 189 patients âgés < 6 ans). En outre, plusieurs études en ouvert incluant des enfants ont été réalisées. En général, le profil de sécurité de l'oxcarbazépine chez les enfants plus jeunes (< 6 ans) était similaire à celui observé chez les enfants plus âgés (≥ 6 ans). Toutefois, dans certaines études menées chez des enfants plus jeunes (< 4 ans) et des enfants plus âgés (≥ 4 ans), une proportion ≥ 5 fois plus élevée de patients présentant des convulsions (7,9 % vs 1,0 %, respectivement) et un état de mal épileptique (5 % vs 1 %, respectivement) a été observée.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale d'oxcarbazépine, l'oxcarbazépine est complètement absorbée et largement métabolisée en son métabolite pharmacologiquement actif, le DMH.

Après administration d'une dose unique de 600 mg d'oxcarbazépine à des volontaires sains de sexe masculin, à jeun, la valeur moyenne de la  $C_{max}$  du DMH a été de 34  $\mu\text{mol/l}$ , avec une valeur médiane correspondante de  $t_{max}$  de 4,5 h.

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

Les aliments n'affectent ni la vitesse ni le taux d'absorption de l'oxcarbazépine; par conséquent, Oxcarbazépine Viartis peut être pris avec ou sans aliments.

### Distribution

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

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

L'oxcarbazépine et le DMH passent la barrière placentaire. Dans un cas, les concentrations plasmatiques de DMH du nouveau-né et de sa mère étaient similaires.

### Biotransformation

L'oxcarbazépine est rapidement réduite par des enzymes cytosoliques hépatiques en DMH, qui est le principal responsable de l'effet pharmacologique de l'oxcarbazépine. Le DMH est ensuite métabolisé par conjugaison à l'acide glucuronique. De faibles quantités (4% de la dose) sont oxydées en un métabolite pharmacologiquement inactif (le dérivé 10,11-dihydroxy, DHD).

### Élimination

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

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

### Linéarité et relation proportionnelle avec la dose

Les taux plasmatiques de DMH à l'état d'équilibre sont atteints dans les 2 à 3 jours chez les patients auxquels on administre de l'oxcarbazépine deux fois par jour. À l'équilibre, la pharmacocinétique du DMH est linéaire et présente une proportionnalité avec la dose dans toute la fourchette de doses de 300 à 2400 mg/jour.

### Populations spéciales

#### **Patients souffrants d'insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique et le métabolisme de l'oxcarbazépine et du DMH ont été étudiés chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance hépatique qui ont reçu une dose

orale unique de 900 mg. La pharmacocinétique de l'oxcarbazépine et du DMH n'a pas été modifiée par une altération légère à modérée de la fonction hépatique. L'oxcarbazépine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

Il existe une relation linéaire entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale du DMH. Quand on administre une dose unique de 300 mg d'oxcarbazépine à des patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30 ml/min), la demi-vie d'élimination du DMH est allongée de 60 à 90% (16 à 19 h) avec un doublement de l'AUC, par rapport à des adultes ayant une fonction rénale normale (10 heures).

### **Population pédiatrique**

La pharmacocinétique de l'oxcarbazépine a été évaluée dans des études cliniques chez des patients pédiatriques qui prenaient de l'oxcarbazépine dans la fourchette de dose de 10 à 60 mg/kg/jour. La clairance du DMH corrigée en fonction du poids diminue avec l'augmentation du poids et de l'âge, pour se rapprocher de celle de l'adulte. Chez les enfants âgés de 4 à 12 ans, la clairance moyenne corrigée en fonction du poids est environ 40% plus élevée que celle des adultes. Dès lors, on prévoit que l'exposition au DMH chez ces enfants équivaut à environ deux tiers de celle des adultes, lors d'un traitement avec une dose comparable corrigée en fonction du poids. Le poids augmentant, on prévoit que, chez les patients âgés de 13 ans et plus, la clairance du DMH corrigée en fonction du poids atteindra celle des adultes.

### **Grossesse**

Des données relatives à un nombre limité de femmes indiquent que les taux plasmatiques de MHD peuvent progressivement diminuer pendant toute la grossesse (voir rubrique 4.6).

### **Sujets âgés**

Après administration de doses uniques (300 mg) et multiples (600 mg/jour) d'oxcarbazépine à des volontaires âgés (60 à 82 ans), les concentrations plasmatiques maximales et l'AUC du DMH ont été 30 à 60% plus élevées que chez des volontaires plus jeunes (18 à 32 ans). Des comparaisons des clairances de la créatinine entre des volontaires jeunes et âgés indiquent que la différence était due à des diminutions de la clairance de la créatinine liées à l'âge. Des recommandations posologiques spéciales ne sont pas nécessaires, parce que les doses thérapeutiques sont adaptées de manière individuelle.

### **Sexe**

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les enfants, les adultes ou les patients âgés.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de génotoxicité, menées avec l'oxcarbazépine et son métabolite pharmacologiquement actif, le dérivé monohydroxy (DMH), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicologie en administration répétée ont révélé des signes de néphrotoxicité chez le rat, mais pas chez le chien ni la souris.

### Immunotoxicité

Les tests d'immunostimulation pratiqués chez la souris ont montré que le DMH (et aussi dans une moindre mesure l'oxcarbazépine) peut induire une hypersensibilité retardée.

### Mutagénicité

L'oxcarbazépine a augmenté la fréquence des mutations dans un test d'Ames *in vitro* en l'absence d'activation métabolique pour une des cinq souches bactériennes. L'oxcarbazépine et le DMH ont entraîné des augmentations des aberrations chromosomiques et/ou de la polyploïdie dans le test réalisé sur des cellules ovariennes de hamster chinois *in vitro* en l'absence d'activation métabolique. Le DMH a été négatif dans le test d'Ames et aucune activité mutagène ou clastogène n'a été retrouvée avec l'oxcarbazépine ou le DMH dans des cellules de hamster chinois V79 *in vitro*. Ni l'oxcarbazépine ni le DMH n'ont montré d'effets clastogènes ou aneugènes (formation de micronoyaux) lors d'un essai *in vivo* sur la moelle osseuse de rat.

### Toxicité sur la reproduction

Chez des rats mâles et femelles, la fertilité n'a pas été affectée par l'oxcarbazépine à des doses orales atteignant jusqu'à 150 mg/kg/jour, pour lesquelles il n'y a aucune marge de sécurité. Une perturbation du cycle œstral et une diminution du nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons vivants ont été observées chez des femelles pour le DMH à des doses comparables à celles utilisées chez l'homme (voir rubrique 4.6).

Les études conventionnelles de reproduction chez les rongeurs et les lapins ont révélé des effets tels qu'une augmentation de l'incidence de mortalité embryo-fœtale et/ou un certain retard de croissance prénatale et/ou postnatale des petits avec des doses toxiques pour la mère. Dans l'une des huit études d'embryotoxicité menées soit avec l'oxcarbazépine, soit avec le DMH, il s'est produit une augmentation des malformations fœtales chez le rat, à une dose induisant également une toxicité pour la mère (voir rubrique 4.6).

### Carcinogénicité

Dans les études de cancérogenèse, des tumeurs hépatiques (chez le rat et la souris), des tumeurs testiculaires et des tumeurs à cellules granuleuses du tractus génital femelle (chez le rat) ont été induites chez les animaux traités. La survenue de tumeurs hépatiques a très vraisemblablement été due à l'induction d'enzymes microsomales hépatiques; bien qu'elle ne puisse pas être exclue, cette induction est faible ou inexistante chez les patients traités par oxcarbazépine. Les tumeurs testiculaires peuvent avoir été induites par les taux élevés d'hormone lutéinisante. Une telle augmentation n'existant pas chez l'homme, ces tumeurs sont considérées comme cliniquement non pertinentes. Dans l'étude de la cancérogenèse du DMH chez le rat, on a observé une augmentation dose-dépendante de l'incidence des tumeurs à cellules granuleuses du tractus génital femelle (col et vagin). Ces effets se sont produits pour des niveaux d'exposition comparables à ceux prévus en clinique. Le mécanisme du développement de ces tumeurs n'a pas été totalement élucidé, mais il pourrait être lié à une augmentation des taux d'œstradiol spécifique au rat. La pertinence clinique de ces tumeurs n'est pas clairement établie.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

### **Noyau du comprimé:**

Crospovidone  
Hypromellose  
Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

### **Enrobage du comprimé:**

Oxyde de fer noir (E172)  
Hypromellose  
Lactose monohydraté  
Macrogol 4000  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes transparentes en PVC/PVdC/aluminium.  
Boîtes de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 comprimés pelliculés.

Pilulier en polypropylène avec bouchon à scellés en polyéthylène et remplissage de vide en polyéthylène facultatif.

Boîtes de 100, 200, 500 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

150 mg plaquette: BE293806  
150 mg pilulier: BE293736  
300 mg plaquette: BE293781  
300 mg pilulier: BE293797  
600 mg plaquette: BE293745  
600 mg pilulier: BE293763

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

10 avril 2007 – 05 avril 2012

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

05/2023

Date d'approbation du texte : 07/2023