

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trileptal 300 mg, comprimés pelliculés
Trileptal 600 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trileptal 300 mg, comprimés pelliculés :
Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'oxcarbazépine.

Trileptal 600 mg, comprimés pelliculés :
Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'oxcarbazépine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Trileptal 300 mg, comprimés pelliculés :
Comprimés pelliculés ovales jaunes comportant une barre de cassure des deux côtés. « TE », barre de cassure, « TE » inversé, gravé sur un côté et « CG », barre de cassure, « CG » inversé, gravé sur l'autre côté.

Trileptal 600 mg, comprimés pelliculés :
Comprimés pelliculés ovales rose pâle comportant une barre de cassure des deux côtés. « TF », barre de cassure, « TF » inversé, gravé sur un côté et « CG », barre de cassure, « CG » inversé, gravé sur l'autre côté.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trileptal est indiqué dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans crises tonico-cloniques secondairement généralisées.

Trileptal est indiqué en monothérapie ou en association à un autre antiépileptique, chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En monothérapie comme en association, le traitement par Trileptal débute par une dose cliniquement efficace, répartie en deux prises par jour. La dose peut être augmentée selon la réponse clinique. Lors de la substitution d'autres médicaments antiépileptiques par Trileptal, la dose d'autre(s) médicament(s) antiépileptique(s) doit être réduite progressivement lors de l'instauration du traitement par Trileptal. Lors d'associations, la charge médicamenteuse antiépileptique globale du patient étant accrue, il peut être nécessaire de réduire la dose du/des AE(s) concomitant(s) et/ou d'augmenter plus lentement la dose de Trileptal (voir rubrique 4.5).

Suivi thérapeutique pharmacologique

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

La surveillance systématique des concentrations plasmatiques de l'oxcarbazépine ou du DMH n'est pas justifiée. Cependant, elle peut s'avérer utile dans les situations où une altération de la clairance du DMH est attendue (voir rubrique 4.4). Dans ces situations, la dose de Trileptal peut être ajustée (en fonction des concentrations plasmatiques déterminées 2 à 4 heures après la prise), afin de maintenir des pics de concentration plasmatique du DMH < 35 mg/l.

Adultes

Monothérapie

Dose initiale recommandée

Le traitement doit débuter avec une dose de Trileptal de 600 mg/jour (8-10 mg/kg/jour), répartie en deux prises.

Dose d'entretien

Si la situation clinique l'exige, la dose pourra être augmentée, jusqu'à 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Une réponse thérapeutique est observée entre 600 mg/jour et 2400 mg/jour.

Des études cliniques contrôlées en monothérapie ont montré que la dose de 1200 mg/jour est efficace chez des patients non traités par des AEs. Néanmoins, une dose de 2400 mg/jour s'est révélée efficace dans les cas plus réfractaires lorsque le traitement par d'autres antiépileptiques a été remplacé par Trileptal en monothérapie.

Dose maximale recommandée

Chez des patients hospitalisés, la posologie a pu être augmentée jusqu'à 2400 mg/jour sur une période de 48 heures.

Traitement en association

Dose initiale recommandée

Le traitement doit débuter avec une dose de Trileptal de 600 mg/jour (8-10 mg/kg/jour), répartie en deux prises.

Dose d'entretien

Si la situation clinique l'exige, la dose pourra être augmentée, jusqu'à 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Une réponse thérapeutique est observée entre 600 mg/jour et 2400 mg/jour.

Dose maximale recommandée

Dans une étude clinique contrôlée avec des traitements associés, des posologies journalières de 600 à 2400 mg se sont avérées efficaces. Cependant, la majorité des patients n'a pas pu tolérer la dose de 2400 mg/jour sans une réduction de la posologie des AEs associés, essentiellement en raison des effets indésirables sur le système nerveux central. Les posologies quotidiennes supérieures à 2400 mg/jour n'ont pas été étudiées de façon systématique dans les études cliniques.

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune recommandation posologique particulière n'est nécessaire chez les personnes âgées, car les doses thérapeutiques sont ajustées en fonction des caractéristiques de chaque patient. Des ajustements de la posologie sont recommandés chez les personnes âgées insuffisantes rénales (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 taux de sodium est nécessaire chez les patients exposés à un risque d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une altération de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'altération légère à modérée de la fonction

hépatique. Trileptal n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave ; une surveillance est donc nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une altération de la fonction rénale

En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), le traitement par Trileptal doit débuter à une posologie réduite de moitié par rapport à la posologie initiale habituelle (soit 300 mg/jour) et la dose sera ensuite augmentée avec des intervalles d'au moins une semaine afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée (voir rubrique 5.2).

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

Population pédiatrique

Dose initiale recommandée

En monothérapie comme en association, le traitement doit débuter avec une dose de Trileptal de 8-10 mg/kg/jour, répartie en deux prises.

Dose d'entretien

Lors des essais en tant que traitement d'appoint, une dose d'entretien de 30 à 46 mg/kg/jour, atteinte en deux semaines, a été efficace et bien tolérée chez les enfants. Les effets thérapeutiques ont été observés à une dose d'entretien médiane de 30 mg/kg/jour environ.

Dose maximale recommandée

Si la situation clinique l'exige, la dose pourra être augmentée par paliers de 10 mg/kg/jour au 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).

Trileptal est recommandé chez l'enfant à partir de 6 ans. La tolérance et l'efficacité ont été évaluées dans des études cliniques contrôlées incluant environ 230 enfants âgés de moins de 6 ans (jusqu'à 1 mois). Trileptal n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans, compte tenu que la tolérance et l'efficacité n'ont pas été suffisamment démontrées.

Toutes ces recommandations posologiques mentionnées ci-dessus (adultes, patients âgés et enfants) sont basées sur les doses étudiées lors des études cliniques portant sur tous les groupes d'âge. Néanmoins, des doses initiales plus faibles peuvent être envisagées si nécessaire.

Mode d'administration

Les comprimés comportent une ligne de cassure et peuvent être divisés en deux pour permettre au patient de les avaler plus facilement. Cependant, le comprimé ne peut être divisé en doses égales. Chez les enfants qui ne peuvent pas avaler de comprimés ou lorsque la dose requise ne peut être administrée à l'aide de comprimés, Trileptal existe en suspension buvable.

Trileptal peut être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de classe I (immédiate) incluant éruptions cutanées, prurit, urticaire, angioedème et des cas d'anaphylaxie ont été rapportés après commercialisation. Des cas d'anaphylaxie et d'angioedème touchant le larynx, la glotte, les lèvres et les paupières ont été rapportés après la première dose de Trileptal ou après les doses suivantes. Lorsqu'un patient développe une de ces réactions, Trileptal devra être arrêté et un traitement alternatif instauré.

En cas d'antécédents de réaction d'hypersensibilité à la carbamazépine les patients doivent être avertis d'un risque de réaction d'hypersensibilité (ex : réactions cutanées graves) au Trileptal dans environ 25-

30% des cas (voir rubrique 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions d'hypersensibilité systémique peuvent également survenir chez des patients sans antécédent d'hypersensibilité à la carbamazépine. Ces réactions peuvent affecter la peau, le foie, le système sanguin et lymphatique ou d'autres organes, soit séparément, soit simultanément dans le cadre d'une réaction systémique (voir rubrique 4.8). En général, si des signes et symptômes évocateurs de réactions d'hypersensibilité apparaissent, le traitement par Trileptal doit être immédiatement arrêté.

Effets dermatologiques

Des réactions dermatologiques sévères, incluant syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (Syndrome de Lyell) et érythème polymorphe, ont été très rarement signalées avec l'utilisation de Trileptal. Il peut être nécessaire d'hospitaliser les patients présentant ces réactions dermatologiques sévères car elles peuvent menacer le pronostic vital et s'avérer fatales dans de très rares cas. Ces cas associés au Trileptal se sont produits chez les enfants et les adultes. Le temps moyen d'apparition était de 19 jours. Plusieurs cas isolés de réapparition de ces réactions cutanées sévères ont été signalés lors d'une reprise du traitement par Trileptal. Les patients qui développent une réaction cutanée avec Trileptal doivent être contrôlés immédiatement et Trileptal doit être arrêté sauf si l'éruption n'est clairement pas liée au médicament. En cas d'arrêt du traitement, il faut envisager de remplacer Trileptal par une autre thérapie antiépileptique afin d'éviter l'apparition de convulsions de sevrage. Le traitement par Trileptal ne doit pas être réinstauré chez les patients qui l'ont arrêté à cause d'une réaction d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3).

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

Chez les populations d'origine chinoise Han et thaïlandaise, il a été démontré que l'allèle HLA-B*1502 était fortement associé au risque de développer une réaction cutanée grave appelée syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (EBE) lors d'un traitement par carbamazépine. La structure chimique de l'oxcarbazépine est semblable à celle de la carbamazépine et il est possible que des patients positifs au HLA-B*1502 soient également à risque de développer un SSJ/une EBE après un traitement par oxcarbazépine. Certaines données suggèrent qu'une telle association existe pour l'oxcarbazépine. La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% dans les populations chinoises Han et thaïlandaise. Chaque fois que cela est possible, cet allèle doit être identifié chez ces personnes avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou par 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 l'on pense que les bénéfices l'emportent sur les risques.

Compte tenu de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par ex., plus de 15% aux Philippines et en Malaisie), il peut être envisagé de tester génétiquement les populations à risque afin de déceler la présence de HLA-B*1502.

La prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable dans les populations analysées de descendance européenne et dans les populations africaine et hispanique ainsi que dans les populations japonaise et coréenne (<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 japonaise et de descendance européenne

Certaines données suggèrent que l'allèle HLA-A*3101 est associé à un risque accru de réactions médicamenteuses cutanées indésirables induites par la carbamazépine, notamment un SSJ, une NET et un syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie) ou une pustulose exanthématique aiguë généralisée moins grave (AGEP) et une éruption cutanée maculopapuleuse, chez les Japonais et les personnes de descendance européenne.

La fréquence de l'allèle HLA-A*3101 varie fortement d'une population ethnique à l'autre. La prévalence de l'allèle HLA-A*3101 est de 2 à 5% parmi les populations européennes et d'environ 10% chez la population japonaise.

La présence de l'allèle HLA-A*3101 peut accroître le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (la plupart du temps moins sévères) de 5,0% dans la population générale à 26,0% chez les sujets de descendance européenne, alors que l'absence de cet allèle 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.

Les données sont insuffisantes pour étayer une recommandation du dépistage du HLA-A*3101 avant d'instaurer un traitement par carbamazépine ou par une substance active chimiquement apparentée.

Si des patients de descendance européenne ou d'origine japonaise sont connus comme étant positifs à l'HLA-A*3101, l'utilisation de la carbamazépine ou d'une substance active chimiquement apparentée peut être envisagée si l'on pense que les bénéfices l'emportent sur les risques.

Limites du dépistage génétique

Les résultats du dépistage génétique ne doivent jamais remplacer une vigilance clinique et une prise en charge des patients appropriées. De nombreux patients asiatiques positifs pour HLA-B*1502 et traités par Trileptal ne présenteront pas de SSJ/NET, tandis que des patients négatifs pour HLA-B*1502, indépendamment de leur appartenance ethnique, pourront tout de même présenter un SSJ/une NET. Il en va de même pour le HLA-A*3101 concernant le risque de SSJ, de NET, de syndrome DRESS, d'AGEP 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 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 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 est détecté.

Risque d'aggravation des convulsions

Un risque d'aggravation des convulsions a été décrit avec Trileptal. Le risque d'aggravation des convulsions est notamment observé chez les enfants, mais il existe aussi chez les adultes. En cas d'aggravation des convulsions, Trileptal doit être arrêté.

Hyponatrémie

Jusqu'à 2,7% des patients traités par Trileptal, ont présenté des taux sériques de sodium inférieurs à 125 mmol/l, habituellement asymptomatiques et ne nécessitant pas d'ajustement thérapeutique.

L'expérience acquise au cours des études cliniques montre que la natrémie se normalise après réduction de la dose de Trileptal, arrêt du traitement ou mise en œuvre d'un traitement symptomatique (par exemple restriction hydrique). En cas d'affection rénale préexistante associée à une natrémie basse (p.ex. syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ou chez les patients recevant de façon concomitante des traitements hyponatrémiants (ex : diurétiques, desmopressine) ou des AINS (ex : indométacine), la natrémie devrait être contrôlée avant l'instauration du traitement. Par la suite, la natrémie devra être contrôlée après environ deux semaines, puis tous les mois pendant les 3 premiers mois du traitement ou selon les exigences cliniques. Ces facteurs de risque peuvent s'appliquer en particulier aux patients âgés. Chez les patients traités par Trileptal et devant commencer un traitement hyponatrémiant, les mêmes recommandations s'appliquent. De façon générale, s'il apparaît des symptômes cliniques évocateurs d'hyponatrémie lors du traitement par Trileptal (voir rubrique 4.8), le contrôle de la natrémie doit être envisagé. Dans les autres cas, le contrôle de la natrémie fait partie du bilan biologique habituel.

Un contrôle régulier du poids de tous les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une décompensation cardiaque secondaire doit être réalisé afin de détecter la survenue de rétention liquidienne. En cas de rétention liquidienne ou d'aggravation de l'état cardiaque, la natrémie devra être contrôlée. Si une hyponatrémie est constatée, la restriction hydrique est une mesure thérapeutique importante. Étant donné que l'oxcarbazépine peut entraîner, très rarement, une altération de la conduction cardiaque, les patients présentant des antécédents de troubles de la conduction (par ex. bloc auriculo-ventriculaire, arythmie) devront 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 Trileptal.

Fonction hépatique

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

Fonction rénale

Chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), il convient de se montrer prudent lors du traitement par Trileptal, en particulier en ce qui concerne la dose initiale et l'augmentation de la dose. Une surveillance de la concentration plasmatique du DMH peut être envisagée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Effets hématologiques

De rares cas d'agranulocytose, d'anémie aplasique et de pancytopenie ont été observés chez des patients traités par Trileptal depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8).

L'arrêt du traitement doit être envisagé devant tout signe de dépression significative de la moelle osseuse.

Comportement suicidaire

On a rapporté des idées et un comportement suicidaires chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans le cadre d'indications diverses. Une méta-analyse d'études randomisées, contrôlées par placebo et réalisées avec des médicaments antiépileptiques a révélé l'existence d'un risque légèrement accru d'idées et de comportement suicidaires. On ignore la cause de ce risque accru et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru pour l'oxcarbazépine. Il faut donc surveiller les patients afin de détecter les signes d'idées et de comportements suicidaires et il faut envisager un traitement adéquat. Il faut conseiller aux patients (et aux dispensateurs de soins de ces patients) de solliciter un avis médical en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportement suicidaires.

Contraception hormonale

Les femmes en âge de procréer doivent être averties que la prise de Trileptal peut rendre inefficaces les contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Pendant le traitement par Trileptal, il est recommandé d'utiliser également d'autres formes de contraception, non hormonales.

Alcool

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

Arrêt du traitement

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

Surveillance des concentrations plasmatiques

Bien que les corrélations entre la posologie et les concentrations plasmatiques de l'oxcarbazépine et entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique ou la tolérance soient plutôt ténues, la surveillance des concentrations plasmatiques peut s'avérer 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).

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 des inducteurs faibles, *in vitro* et *in vivo*, des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450, responsables du métabolisme d'un très grand nombre de médicaments, par exemple : des immunosuppresseurs (ex. ciclosporine, tacrolimus), des contraceptifs oraux (voir ci-dessous) et de certains autres antiépileptiques (ex : carbamazépine). Cela entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir le tableau ci-dessous qui résume les résultats obtenus avec d'autres antiépileptiques).

In vitro, l'oxcarbazépine et le DMH sont des inducteurs faibles des UDP-glucuronyl transférases (les effets sur des enzymes spécifiques de cette classe ne sont pas connus). Par conséquent, *in vivo* l'oxcarbazépine et le DMH ont un faible effet inducteur sur le métabolisme des médicaments principalement éliminés par conjugaison via les UDP-glucuronyl transférases. En cas d'instauration du traitement avec Trileptal ou en cas de changement de posologie, 2 à 3 semaines peuvent être nécessaires pour atteindre le nouveau niveau d'induction.

En cas d'interruption du traitement par Trileptal, une diminution de la posologie du traitement associé peut être nécessaire et elle doit être décidée en fonction des signes cliniques et/ou d'un dosage plasmatique. L'induction est susceptible de diminuer progressivement sur une période de 2 à 3 semaines à compter de l'arrêt.

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

Inhibition enzymatique

L'oxcarbazépine et DMH inhibent le CYP2C19. Par conséquent, des interactions peuvent survenir lors

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

Antiépileptiques et médicaments inducteurs enzymatiques

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

Résumé des interactions entre Trileptal et les autres médicaments antiépileptiques

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

Il a été montré que les puissants inducteurs des enzymes du cytochrome P450 et/ou des UGT (c.-à-d. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital) diminuaient les concentrations plasmatiques/sériques de DMH (29-49%) chez les adultes ; chez les enfants de 4 à 12 ans, la clairance du DMH augmentait d'environ 35% en cas d'administration concomitante avec l'un des trois antiépileptiques inducteurs enzymatiques en comparaison à la monothérapie. L'administration concomitante de Trileptal et de lamotrigine a été associée à un risque accru d'effets indésirables (nausées, somnolence, sensations vertigineuses et céphalées). Quand un ou plusieurs antiépileptiques sont administrés en association avec Trileptal, une adaptation posologique minutieuse et/ou un contrôle du taux plasmatique doit être envisagé au cas par cas, principalement chez les patients pédiatriques traités de manière concomitante avec la lamotrigine.

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

Autres interactions médicamenteuses

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

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

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

L'association du lithium avec l'oxcarbazépine peut augmenter la neurotoxicité.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer et mesures contraceptives

Trileptal 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 Trileptal.

Grossesse

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

Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été observée avec les polythérapies, en particulier lorsque ces polythérapies incluaient du valproate.

De plus, un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu parce que l'aggravation de la maladie est préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

Risque lié à l'oxcarbazépine :

Il existe un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 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 Trileptal comparativement à celle observée dans la population générale (2 à 3 %). Néanmoins, avec ce nombre de données, on ne peut exclure complètement 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.

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

Compte tenu de ces données :

- Si des femmes traitées par Trileptal deviennent enceintes ou si elles projettent de le devenir, il conviendra de réévaluer soigneusement l'utilisation de ce produit. Des doses efficaces minimales seront administrées et une monothérapie sera de préférence utilisée au moins pendant le premier trimestre de la grossesse.
- Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par l'oxcarbazépine ne doit pas être interrompu parce que l'aggravation de la maladie est préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

Surveillance et prévention :

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

Des données issues d'un nombre limité de femmes indiquent que les concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'oxcarbazépine, le dérivé 10-monohydroxy (MHD), peuvent graduellement diminuer tout au long de la grossesse. Il est recommandé de surveiller attentivement la réponse clinique chez les femmes traitées par Trileptal pendant leur grossesse afin de s'assurer qu'un contrôle adéquat de crises est maintenu. La détermination des modifications des concentrations plasmatiques de MHD doit être envisagée. Les concentrations plasmatiques de DMH post-partum peuvent également être suivies, spécifiquement si les dosages ont été augmentés durant la grossesse.

Chez le nouveau-né :

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

Allaitement

L'oxcarbazépine et son métabolite actif (DMH) sont excrétés dans le lait maternel. 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 Trileptal 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

Il n'existe pas de données relatives à la fertilité dans l'espèce humaine.

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 en clinique (voir rubrique 5.3).

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

Trileptal a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements, somnolence, ataxie, diplopie, vision floue, troubles de la vue, hyponatrémie et baisse de la vigilance ont été rapportés avec Trileptal (pour la liste complète des effets indésirables, voir rubrique 4.8), en particulier en début de traitement ou lors des ajustements de la dose (plus fréquemment lors de la phase d'augmentation de la dose). Les patients doivent donc se montrer prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

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

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

Les effets indésirables (tableau 1) sont énumérés par classe de systèmes d'organes. ¹Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence, en commençant par les plus fréquents. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante est fournie pour chaque effet indésirable, en utilisant la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100 - < 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$.

Tableau 1 Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	leucopénie.
Rare	aplasie médullaire, anémie aplasique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie.
Très rare	thrombopénie.
Affections du système immunitaire	
Rare	réactions anaphylactiques
Très rare	hypersensibilité [#]
Affections endocriniennes	
Fréquent	prise de poids
Peu fréquent	hypothyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	hyponatrémie.
Rare	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique avec des signes et symptômes de léthargie, nausées, étourdissements, diminution de l'osmolalité sérique (sang), vomissements, céphalées, état confusionnel ou d'autres signes et

	symptômes neurologiques.
Affections psychiatriques	
Fréquent	agitation (par exemple nervosité), instabilité émotionnelle, confusion, dépression, apathie.
Affections du système nerveux	
Très fréquent Fréquent	somnolence, céphalées, vertiges. ataxie, tremblements, nystagmus, troubles de l'attention, amnésie, troubles de l'élocution (y compris une dysarthrie) ; plus fréquents pendant la phase d'augmentation de la dose de Trileptal.
Affections oculaires	
Très fréquent Fréquent	diplopie. vision floue, troubles oculaires.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	vertiges.
Affections cardiaques	
Très rare	bloc auriculo-ventriculaire, arythmie.
Affections vasculaires	
Peu fréquent	hypertension.
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent Fréquent Très rare	vomissements, nausées. diarrhées, douleurs abdominales, constipation. pancréatite et/ou élévation des lipases et/ou de l'amylase.
Affections hépato-biliaires	
Très rare	hépatite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent Peu fréquent Rare Très rare	éruptions cutanées, alopecie, acné. urticaire. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruption et éosinophilie (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP). syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (Syndrome de Lyell), angiodème, érythème polymorphe (voir rubrique 4.4).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare Très rare	Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ont été décrits chez des patients recevant un traitement au long cours par Trileptal. Le mécanisme selon lequel Trileptal affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié. lupus érythémateux disséminé.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent Fréquent	fatigue. asthénie.
Investigations	
Peu fréquent Rare	élévation des enzymes hépatiques, augmentation des phosphatases alcalines sanguines. diminution des T4 (pas de signification clinique claire).
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	chutes

Description d'effets indésirables sélectionnés

hypersensibilité (incluant l'hypersensibilité systémique) caractérisée par des symptômes tels qu'éruptions cutanées, fièvre. D'autres organes ou systèmes peuvent être affectés tels que le système

sanguin et lymphatique (ex : éosinophilie, thrombopénie, leucopénie, adénopathies, splénomégalie), le foie (ex : hépatite, anomalies de la fonction hépatique), les muscles et les articulations (ex : gonflement des articulations, myalgies, arthralgies), le système nerveux (ex : encéphalopathie hépatique), les reins (ex : insuffisance rénale, néphrite interstitielle, protéinurie), les poumons (ex : œdème pulmonaire, asthme, bronchospasme, pneumopathie interstitielle, dyspnée), angioedème.

† Des taux sériques de sodium inférieurs à 125 mmol/l ont été observés chez jusqu'à 2,7 % des patients traités par Trileptal (effet indésirable fréquent, voir rubrique 4.4). Dans la plupart des cas, l'hyponatrémie est asymptomatique et ne nécessite pas d'adapter le traitement.

Très rarement, l'hyponatrémie est associée à des signes et des symptômes tels que des convulsions, une encéphalopathie, une diminution du niveau de conscience, une confusion (voir aussi les autres effets indésirables à la rubrique Affections du système nerveux) ; des troubles de la vision (ex. : vision trouble), une hypothyroïdie, des vomissements et des nausées peuvent se développer pendant l'utilisation de Trileptal. Les faibles taux sériques de sodium sont généralement apparus pendant les 3 premiers mois du traitement par Trileptal, quoique certains patients ont présenté une natrémie < 125 mmol/l plus d'un an après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage ont été rapportés. La dose maximale absorbée était d'environ 48000 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, tremblement, troubles de la coordination (coordination anormale), convulsions, céphalées, coma, perte de connaissance, dyskinésie

Affections psychiatriques : agressivité, agitation, confusion mentale

Affections vasculaires : hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée

Prise en charge

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptique, Code ATC : N03A F 02

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude post-marketing observationnelle, prospective, ouverte, multicentrique, non comparative, de 24 semaines a été réalisée en Inde. Sur une population d'étude de 816 patients, 256 patients pédiatriques (âgés de 1 mois à 19 ans) atteints de crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques (soit secondaires, soit primaires) ont été traités par oxcarbazépine en monothérapie. La dose initiale d'oxcarbazépine pour tous les patients âgés de > 6 ans était de 8-10 mg/kg/jour, administrés en 2 doses distinctes. Chez les 27 sujets âgés de 1 mois à 6 ans, la plage de doses était de 4,62 – 27,27 mg/kg/jour pour la dose initiale et de 4,29 – 30,00 mg/kg/jour pour la dose d'entretien. Le critère d'évaluation primaire était la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie entre la référence et la semaine 24. Dans le groupe d'âge de 1 mois à 6 ans (n = 27), le nombre de crises d'épilepsie est passé de 1 [plage] [1-12] à 0 [0-2], dans le groupe d'âge de 7 ans à 12 ans (n = 77), la fréquence est passée de 1 [1-22] à 0 [0-1], et dans le groupe d'âge de 13 ans à 19 ans (n = 152), la fréquence est passée de 1 [1-32] à 0 [0-3]. Aucun problème de sécurité spécifique n'a été identifié au sein de la population pédiatrique. Les données étayant le rapport bénéfice/risque concernant les enfants âgés de moins de 6 ans se sont révélées non concluantes (voir rubrique 4.2).

Au vu des données issues des essais contrôlés randomisés, l'utilisation de l'oxcarbazépine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 6 ans, étant donné que la sécurité et l'efficacité n'ont pas été correctement démontrées (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

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

Comme les aliments n'affectent ni la vitesse ni l'ampleur de l'absorption de l'oxcarbazépine, Trileptal peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

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

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

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Linéarité/non-linéarité

Lorsque Trileptal est administré deux fois par jour, les concentrations plasmatiques d'équilibre du DMH sont atteintes en l'espace de 2 à 3 jours. A l'état d'équilibre, la pharmacocinétique du DMH est linéaire et proportionnelle à la dose dans la fourchette des doses allant de 300 à 2400 mg/jour.

Populations particulières

Patients présentant une altération de la fonction hépatique

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

Patients présentant une altération de la fonction rénale

Il existe une relation linéaire entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale du DMH. Quand on administre une dose unique de 300 mg de Trileptal à des patients dont la fonction rénale est perturbée

(clairance de la créatinine < 30 ml/min), la demi-vie d'élimination du DMH est prolongée de 60-90% (16 à 19 heures) avec un doublement de l'ASC par comparaison avec des adultes ayant une fonction rénale normale (10 heures).

Enfants

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

Grossesse

Les données d'un nombre limité de femmes montrent que les concentrations plasmatiques du DMH, peuvent diminuer graduellement pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Patients âgés

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

Sexe

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

Immunotoxicité

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

Mutagenicité

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 150 mg/kg/jour, pour lesquelles il n'y a aucune marge de sécurité. Une perturbation du cycle estral 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 en clinique (voir rubrique 4.6).

Les études conventionnelles de reproduction chez les rongeurs et lapins ont mis en évidence des effets tels que des augmentations de l'incidence de la mortalité embryo-fœtale et/ou un retard de croissance anténatal et/ou post-natal de la portée à des doses maternotoxiques. Une augmentation des malformations fœtales chez le rat a été observée dans une des huit études de toxicité embryo-fœtale ayant été menées avec l'oxcarbazépine ou le DMH, à des doses ayant également entraîné une toxicité maternelle (voir rubrique 4.6).

Carcinogénicité

Dans les études de carcinogénicité, il a été observé des tumeurs hépatiques (rats et souris), testiculaires et des tumeurs à cellules granuleuses dans le tractus génital des femelles (rats) chez les animaux traités. La survenue des tumeurs hépatiques était plus probablement une conséquence de l'induction des enzymes microsomiales hépatiques, un phénomène inductif qui, bien que ne pouvant être exclu, n'est que faible ou absent chez les patients traités par Trileptal. Les tumeurs testiculaires peuvent avoir été induites par des concentrations élevées d'hormone lutéinisante. En raison de l'absence d'une telle augmentation chez l'homme, ces tumeurs sont considérées comme dénuées de signification clinique. Une étude de carcinogénicité menée chez le rat avec le DMH a montré une augmentation dose-dépendante de l'incidence de tumeurs à cellules granuleuses dans le tractus génital des femelles (col et vagin). Ces effets se sont produits à des taux d'exposition comparables à l'exposition clinique anticipée. Le mécanisme de formation de ces tumeurs n'a pas été complètement élucidé, mais il pourrait être lié à l'augmentation des taux d'estradiol 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: silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, hypromellose, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage du comprimé: hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171).

Pelliculage du comprimé 300 mg : macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E172).

Pelliculage du comprimé 600 mg : macrogol 4000, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PVC/PE/PVDC avec film d'aluminium contenant 10 comprimés.

Comprimés à 300 mg : boîtes de 30, 50, 100, 200 et/ou 500 comprimés pelliculés.

Comprimés à 600 mg : boîtes de 30, 50, 100, 200 et/ou 500 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Novartis Pharma sa
Medialaan 40 Bus 1
B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE209002
BE209011

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

Date de première autorisation: 31 janvier 2000
Date de dernier renouvellement de l'autorisation: 26 octobre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A. Date de mise à jour du texte : 02.10.2025
B. Date d'approbation du texte : 10/2025