

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **APTIOM^{MD}**

acétate d'eslicarbazépine

Comprimés à 200 mg, à 400 mg, à 600 mg et à 800 mg

Norme reconnue

Antiépileptique

Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.
6790, avenue Century, bureau 100
Mississauga (Ontario)
Canada

Date de préparation :
11 septembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 209753


En vertu d'une licence accordée par 

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	29
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	45

Pr APTIOM^{MD}

acétate d'eslicarbazépine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés, 200 mg, 400 mg, 600 mg et 800 mg	Croscarmellose sodique, povidone et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APTIOM (acétate d'eslicarbazépine) est indiqué pour les traitements suivants :

- Traitement en monothérapie des crises épileptiques partielles chez les adultes atteints d'épilepsie. Tous les patients ayant participé à l'essai d'évaluation de la monothérapie présentaient une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).
- Traitement d'appoint des crises épileptiques partielles chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par un traitement classique.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Le nombre de personnes âgées ayant terminé les essais comparatifs portant sur l'épilepsie partielle (N = 39) était insuffisant pour permettre d'établir l'innocuité et l'efficacité d'APTIOM dans cette population de patients. La prudence est de mise lors de l'ajustement de la dose, et l'on doit tenir compte de la diminution de l'élimination rénale liée à l'âge chez les personnes âgées (voir également les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, personnes âgées; RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Comparaison en fonction du sexe, de l'âge et de l'origine ethnique; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Personnes âgées**).

Enfants (de moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'APTIOM n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans. APTIOM n'est pas indiqué dans cette population (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Résultats anormaux aux épreuves d'évaluation de la fonction thyroïdienne, Populations particulières, Enfants, RÉACTIONS INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, et ESSAIS CLINIQUES**).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à APTIOM (acétate d'eslicarbazépine), à l'un de ses composants ou à d'autres dérivés des carboxamides (p. ex. carbamazépine, oxcarbazépine). Pour une liste complète, prière de consulter la section intitulée Présentations, composition et conditionnement de la monographie du produit.
- Antécédents ou présence d'un bloc atrioventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Arrêt de la prise d'un antiépileptique

À l'instar de tous les antiépileptiques, on doit cesser progressivement l'administration d'APTIOM (acétate d'eslicarbazépine) afin de réduire autant que possible le risque d'augmentation de la fréquence des crises, mais un arrêt rapide du traitement peut être envisagé en cas d'effets indésirables graves (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique**).

Anomalies du rythme et de la conduction cardiaques

Allongement de l'espace PR

APTIOM provoque un allongement de l'espace PR (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). La prudence est de mise chez les patients présentant un bloc atrioventriculaire du premier degré, un trouble de la conduction, des antécédents de syncope ou d'arythmie, une angine de poitrine ou une cardiopathie ischémique. On doit surveiller étroitement ces patients par électrocardiographie (ECG) avant l'amorce du traitement puis après l'ajustement posologique d'APTIOM à l'état d'équilibre. Une analyse rigoureuse en vue d'établir si le bienfait thérapeutique surpasse les risques éventuels doit être réalisée si l'on envisage l'administration concomitante d'autres médicaments qui causent un allongement de l'espace PR (p. ex. carbamazépine, prégabaline, lamotrigine, bêtabloquants) (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Lors des études de phase III évaluant APTIOM dans le traitement d'appoint de l'épilepsie chez l'adulte, l'allongement moyen de l'espace PR à la fin du traitement d'entretien de 12 semaines était de 2,4 millisecondes (ms), de 1,3 ms et de 2,6 ms dans les groupes recevant 400, 800 et 1200 mg/jour, respectivement, et de 0,6 ms dans le groupe placebo. L'allongement maximal moyen de l'espace PR dans ces essais comparatifs était de 2,4 ms, de 1,3 ms et de 2,6 ms dans les groupes prenant 400, 800 et 1200 mg/jour, respectivement, et de 0,6 ms dans le groupe placebo. Au total, 9 patients sur 1 021 (0,8 %) traités par APTIOM et 1 patient sur 426 recevant le placebo avaient un espace PR supérieur à 200 ms qui n'était pas présent au début de l'étude.

Les patients présentant d'importantes anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) étaient systématiquement exclus de ces essais.

Lors d'un essai sur la pharmacologie clinique et les effets électrocardiographiques mené auprès de sujets en bonne santé, la différence moyenne maximale de l'espace PR, par rapport au placebo, était de 4,4 ms, 5 heures après l'administration au jour 5 dans le groupe recevant 1200 mg (dose quotidienne maximale recommandée). Dans le groupe recevant 2400 mg (deux fois la dose quotidienne maximale recommandée), la différence moyenne maximale, par rapport au placebo, était de 8,2 ms, 3 heures après l'administration au jour 5 (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

On a également signalé des cas de bloc atrioventriculaire dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

Fréquence cardiaque

Lors des études de phase III sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes, la variation moyenne de la fréquence cardiaque à la fin du traitement d'entretien de 12 semaines était de -0,5 battement par minute (bpm), de -0,8 bpm et de -0,3 bpm dans les groupes recevant 400, 800 et 1200 mg/jour, respectivement, et de -0,6 bpm dans le groupe placebo. Lors d'un essai sur la pharmacologie clinique et les effets électrocardiographiques mené auprès de sujets en bonne santé, APTIOM a été associé à une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence cardiaque (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). La différence moyenne maximale, par rapport au placebo, était de 3,6 et de 6,8 bpm dans les groupes recevant les doses de 1200 et de 2400 mg, respectivement. La prudence s'impose chez les patients présentant des troubles cardiaques qu'une augmentation de la fréquence cardiaque risquerait d'aggraver, par exemple les tachyarythmies ou les cardiopathies ischémiques.

Fibrillation et flutter auriculaires

L'administration d'APTIOM peut prédisposer les patients aux arythmies auriculaires (fibrillation ou flutter auriculaires), en particulier ceux qui présentent une maladie cardiovasculaire. Les patients doivent être informés des symptômes de la fibrillation et du flutter auriculaires (p. ex. palpitations, pouls rapide ou irrégulier, essoufflement) et de la nécessité de communiquer avec leur médecin s'ils ressentent l'un de ces symptômes. On a signalé un cas de flutter auriculaire dans le cadre des essais sans insu portant sur l'épilepsie.

Foie, vésicule biliaire, pancréas

Lésions hépatiques médicamenteuses

Chez certains adultes traités par APTIOM, on a observé une hausse du taux des transaminases qui équivalait à plus de trois fois la limite supérieure de la normale. Dans d'autres cas (3/4 940 [0,06 %]), cette augmentation a été accompagnée d'une hausse du taux de bilirubine totale (qui équivalait à plus de deux fois la limite supérieure de la normale). Dans l'étude de phase III sur la monothérapie, on a observé une hausse du taux des transaminases chez 0,7 % (3/401) des patients recevant APTIOM. En l'absence de signe d'occlusion, les hausses concomitantes des taux de transaminases et de bilirubine totale sont généralement reconnues comme étant un

important facteur prédictif de lésion hépatique grave. On doit cesser l'administration d'APTIOM chez les patients présentant un ictère ou des signes biochimiques de lésion hépatique évoquant un dysfonctionnement hépatique (p. ex. nausées et vomissements, anorexie, prurit, douleur au niveau du quadrant supérieur droit).

Hypersensibilité

Réactions cutanées graves

On a signalé des cas de réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et l'épidermolyse bulleuse toxique, en lien avec APTIOM. On a également signalé des cas de réactions cutanées graves, voire mortelles, notamment d'épidermolyse bulleuse toxique et de SJS, chez des patients qui prenaient de l'oxcarbazépine ou de la carbamazépine, des molécules chimiquement apparentées à APTIOM. La fréquence de signalement de ces réactions associées à l'oxcarbazépine est de 3 à 10 fois supérieure aux estimations du taux d'incidence de base. La fréquence de signalement n'a pas été déterminée dans le cas d'APTIOM. Les facteurs de risque d'apparition de réactions cutanées graves associées à APTIOM n'ont pas été établis.

Si un patient manifeste une réaction cutanée pendant la prise d'APTIOM, on doit cesser l'administration d'APTIOM, à moins que l'on établisse incontestablement que la réaction n'est pas médicamenteuse. Les patients ayant déjà présenté une réaction cutanée à des dérivés des carboxamides, comme l'oxcarbazépine, la carbamazépine ou APTIOM, ne doivent généralement pas être traités par APTIOM.

Ascendance et variation allélique du gène HLA-A

Certaines données donnent à penser que l'allèle HLA-A*3101 est associé à un risque accru de réactions indésirables cutanées attribuables à la carbamazépine, y compris SJS/épidermolyse bulleuse toxique et éruption d'origine médicamenteuse accompagnée d'une éosinophilie (syndrome DRESS), ou encore pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et éruption maculopapuleuse (des réactions moins graves) chez les personnes de descendance européenne et dans la population japonaise.

La fréquence de l'allèle HLA-A*3101, un variant allélique héréditaire du gène HLA-A, varie grandement entre les populations ethniques; sa fréquence est d'environ 2 % à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10 % dans la population japonaise. On estime que la fréquence de cet allèle est inférieure à 5 % dans la majorité des populations de l'Australie, de l'Asie, de l'Afrique et de l'Amérique du Nord, mais elle pourrait atteindre de 5 à 12 % dans certains cas. La prévalence a été estimée à plus de 15 % dans certains groupes ethniques de l'Amérique du Sud (Argentine et Brésil), de l'Amérique du Nord (peuples Navajo et Sioux aux États-Unis, peuple Sonora Seri au Mexique) et du sud de l'Inde (peuple Tamil Nadu) et varierait de 10 % à 15 % dans d'autres groupes autochtones de ces mêmes régions.

On ne dispose pas de données suffisantes sur les patients traités par APTIOM pour recommander une analyse de dépistage de l'allèle HLA-A*3101 chez les patients avant d'instaurer le traitement par APTIOM. En règle générale, le dépistage n'est pas recommandé chez les utilisateurs actuels d'APTIOM, puisque le risque de SJS/d'épidermolyse bulleuse toxique, de

PEAG, de syndrome DRESS et d'éruption maculopapuleuse se limite principalement aux premiers mois du traitement, sans égard au statut relatif à l'allèle HLA-A*3101.

Ascendance et variation allélique du gène HLA-B

Des études incluant de petits nombres de patients d'origine chinoise Han et thaïlandaise ont révélé l'existence d'un lien étroit entre le risque d'apparition du SJS ou de l'épidermolyse bulleuse toxique et la présence de l'allèle HLA-B*1502, un variant allélique héréditaire du gène HLA-B, chez les patients prenant de la carbamazépine. L'allèle HLA-B*1502 se retrouve presque exclusivement chez les personnes dont les ascendants proviennent de vastes régions de l'Asie. Les résultats de ces études laissent croire que la présence de l'allèle HLA-B*1502 pourrait représenter l'un des facteurs de risque de SJS/d'épidermolyse bulleuse toxique associés aux anticonvulsivants chez les patients ayant une ascendance asiatique. Par conséquent, les médecins devraient envisager le recours au génotypage de l'allèle HLA-B*1502 comme outil de dépistage chez ces patients. D'ici à ce que l'on dispose de plus de renseignements, l'utilisation d'APTOM et d'autres antiépileptiques associés au SJS/à l'épidermolyse bulleuse toxique devrait également être évitée chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502, sauf si les bienfaits du traitement l'emportent clairement sur les risques. Un dépistage n'est généralement pas recommandé chez les patients des populations au sein desquelles la prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est faible ou chez les utilisateurs actuels d'APTOM, puisque le risque de SJS/d'épidermolyse bulleuse toxique est principalement limité aux premiers mois du traitement, sans égard au statut relatif à l'allèle HLA-B*1502.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM)

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM), ou « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse retardée multiviscérale » ou encore « syndrome DRESS » (pour *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), ont été observés chez des patients traités par APTOM et d'autres antiépileptiques. Le SHM est potentiellement mortel. Généralement, mais pas invariablement, le SHM se manifeste par une fièvre, une éruption cutanée ou une adénopathie ou par l'ensemble de ces symptômes, en association avec une atteinte systémique d'autres organes, comme une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite ou une myosite, et ressemble parfois à une infection virale aiguë. Une éosinophilie est souvent présente. Comme ce syndrome se manifeste de façons variées, d'autres systèmes organiques non mentionnés ici peuvent être atteints. Il importe de souligner qu'il peut y avoir des manifestations précoces d'hypersensibilité, comme la fièvre ou l'adénopathie, même en l'absence de signe d'une éruption cutanée. On doit immédiatement évaluer un patient qui présente l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes.

Si un patient présente une réaction cutanée ou le SHM pendant son traitement par APTOM, on doit cesser l'administration d'APTOM et remplacer ce dernier par un autre antiépileptique, à moins que l'on établisse incontestablement que la réaction n'est pas médicamenteuse. APTOM ne doit pas être administré à des patients présentant une hypersensibilité aux dérivés des carboxamides (p. ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ou des antécédents de réaction cutanée à ces médicaments (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Réactions anaphylactiques et œdème de Quincke

On a signalé de rares cas de choc anaphylactique et d'œdème de Quincke chez des adultes qui prenaient APTIOM. L'association d'un choc anaphylactique ou d'un œdème de Quincke à un œdème laryngé peut être mortelle. Si une de ces réactions se manifeste chez un patient traité par APTIOM, on doit cesser l'administration du médicament. Les patients ayant déjà présenté une réaction de type anaphylactique à APTIOM ou à d'autres dérivés des carboxamides (p. ex. carbamazépine, oxcarbazépine) ne doivent pas être traités par APTIOM (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Hyponatrémie

On a signalé des cas d'hyponatrémie (taux de sodium inférieur à 125 mEq/L) lors du traitement par APTIOM, au cours d'essais cliniques et de la période post-commercialisation. Au cours d'un traitement d'entretien par APTIOM, la mesure des taux sériques de sodium et de chlorure doit être envisagée, en particulier chez les patients qui prennent d'autres médicaments connus pour réduire le taux de sodium sérique. En présence de symptômes d'hyponatrémie (p. ex. nausées/vomissements, malaise, céphalées, léthargie, confusion, irritabilité, faiblesse/spasmes musculaires, obnubilation ou hausse de la fréquence ou de l'intensité des crises d'épilepsie), elle doit être effectuée. Lors de trois études contrôlées sur APTIOM dans le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes, 1/196 patients (0,5 %) recevant la dose de 400 mg, 4/415 patients (1,0 %) recevant celle de 800 mg et 6/410 patients (1,5 %) recevant celle de 1200 mg ont présenté un taux de sodium sérique inférieur à 125 mEq/L au moins une fois au cours du traitement, par rapport à aucun des sujets recevant le placebo. Un pourcentage plus élevé de patients traités par APTIOM (5,1 %) que de patients recevant le placebo (0,7 %). Ces effets étaient pour la plupart liés à la dose, sont généralement apparus au cours des huit premières semaines du traitement (dès le troisième jour) et, dans certains cas, ont entraîné l'abandon du traitement par APTIOM. On a signalé des complications graves et potentiellement mortelles à la suite d'une hyponatrémie associée à APTIOM (pouvant aller jusqu'à 112 mEq/L), notamment des cas de convulsions, de nausées et vomissements graves entraînant une déshydratation, de démarche très instable et de lésion. Certains patients ont dû être hospitalisés et cesser de prendre APTIOM. On a également observé une hypochlorémie chez certains patients présentant une hyponatrémie. Chez de nombreux patients, l'hyponatrémie était asymptomatique.

Lors de l'essai contrôlé sur la monothérapie chez l'adulte, une diminution des taux de sodium supérieure à 10 mEq/L a été observée chez 11,1 % des patients traités par APTIOM. Des taux de sodium inférieurs ou égaux à 125 mEq/L ont été observés chez 1,5 % des patients traités par APTIOM.

Des cas d'hyponatrémie symptomatique et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ont été signalés après la commercialisation du médicament. Au cours des essais cliniques, l'arrêt du traitement par APTIOM en raison d'une hyponatrémie a généralement donné lieu à une normalisation du taux de sodium sérique en quelques jours sans traitement additionnel (voir la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**, **Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**).

Au cours d'un traitement d'entretien par APTIOM, on doit envisager de mesurer le taux de sodium sérique des patients, en particulier chez les patients qui ont des antécédents d'hyponatrémie, qui présentent une affection (p. ex. syndrome d'antidiurèse inappropriée), qui prennent d'autres médicaments connus pour réduire le taux de sodium sérique (p. ex. diurétiques, médicaments associés à une altération de la sécrétion de l'hormone antidiurétique) ou qui présentent des symptômes évocateurs d'une hyponatrémie (p. ex. nausées, malaise, céphalées, léthargie, confusion, obnubilation ou hausse de la fréquence ou de l'intensité des crises d'épilepsie). Si une hyponatrémie apparaît, quel qu'en soit le degré, on doit réduire la dose ou cesser la prise d'APTIOM et envisager l'administration d'un autre antiépileptique.

Résultats anormaux aux épreuves d'évaluation de la fonction thyroïdienne

Lors des essais contrôlés sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes, l'incidence de l'hypothyroïdie dans les groupes recevant APTIOM à raison de 400, de 800 ou de 1200 mg était de 0 %, de 1,0 % et de 1,2 %, respectivement; elle était de 0,7 % dans le groupe placebo. L'hypothyroïdie a entraîné l'interruption du traitement par APTIOM chez 1 patient (0,2 %) du groupe recevant la dose de 1200 mg. Lors de l'essai contrôlé sur la monothérapie chez l'adulte, l'incidence d'hypothyroïdie chez les patients traités par APTIOM était de 2,5 % (10/401). On a également observé des diminutions du taux des hormones T₃ et T₄ (libres et totales) chez des patients qui prenaient APTIOM. Des résultats anormaux aux épreuves d'évaluation de la fonction thyroïdienne doivent être évalués en contexte clinique.

On doit envisager d'évaluer la fonction thyroïdienne chez les patients traités par l'acétate d'eslicarbazépine, particulièrement chez les enfants, en raison du risque d'hypothyroïdie infraclinique ou clinique et des effets indésirables à long terme sur le développement qui peuvent se produire en conséquence de variations non détectées de la fonction thyroïdienne.

Neurologie

Étourdissements et perturbations de la démarche et de la coordination

APTIOM entraîne des augmentations liées à la dose des réactions indésirables liées aux étourdissements et aux perturbations de la démarche et de la coordination (étourdissements, ataxie, vertige, troubles de l'équilibre, altération de la démarche, nystagmus et anomalies de la coordination), qui peuvent augmenter la fréquence des blessures ou des chutes accidentelles. Lors des essais comparatifs sur le traitement d'appoint de l'épilepsie, ces manifestations ont été signalées chez 22 % (43/196), 26 % (107/415) et 38 % (155/410) des patients répartis aléatoirement pour recevoir APTIOM à 400, à 800 ou à 1200 mg par jour, respectivement, comparativement à chez 12 % (52/426) des patients recevant le placebo. Les manifestations liées aux étourdissements et aux perturbations de la démarche et de la coordination étaient plus souvent graves chez les patients traités par APTIOM que chez ceux recevant un placebo (2 % p/r à 0 %) et ont plus souvent entraîné le retrait de l'étude chez les patients traités par APTIOM que chez ceux recevant un placebo (9 % p/r à 0,7 %). On a observé un risque accru de survenue de ces réactions indésirables durant la période d'ajustement de la dose (comparativement à la période d'entretien), et les patients âgés de 60 ans et plus pourraient aussi courir un risque plus élevé de subir ces réactions indésirables que les adultes plus jeunes. Des nausées et des vomissements ont aussi accompagné ces manifestations.

L'incidence des étourdissements était plus grande avec l'administration simultanée d'APTIOM et de carbamazépine qu'avec l'administration d'APTIOM sans carbamazépine (jusqu'à 37 % p/r à 19 %, respectivement, dans les études contrôlées sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes). Par conséquent, on doit envisager un ajustement de la dose tant d'APTIOM que de la carbamazépine si ces médicaments sont administrés en concomitance (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Lors de l'essai contrôlé sur la monothérapie chez l'adulte, l'incidence des étourdissements et des céphalées chez les patients traités par APTIOM était de 13,7 % (55/401) et de 22,9 % (92/401), respectivement.

Somnolence et fatigue

APTIOM entraîne des hausses proportionnelles à la dose des réactions indésirables associées à la somnolence et à la fatigue (fatigue, asthénie, malaise, hypersomnie, somnolence et léthargie). Lors des essais contrôlés sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes, ces manifestations ont été signalées chez 13 % (57/426) des patients recevant un placebo, ainsi que chez 18 % (36/196), 16 % (67/415) et 28 % (115/410) des patients répartis au hasard pour recevoir APTIOM à raison de 400 mg/jour, de 800 mg/jour et de 1200 mg/jour, respectivement. Les manifestations associées à la somnolence et à la fatigue étaient graves chez 0,3 % des patients traités par APTIOM (et chez 0 % de ceux recevant un placebo) et ont entraîné l'abandon du traitement chez 3 % des patients traités par APTIOM (et chez 0,7 % de ceux recevant un placebo).

Lors de l'essai contrôlé sur la monothérapie chez l'adulte, l'incidence de somnolence chez les patients traités par APTIOM était de 6,7 % (27/401).

Trouble cognitif

APTIOM provoque des hausses proportionnelles à la dose des manifestations associées à un trouble cognitif (troubles de mémoire, perturbations de l'attention, amnésie, état de confusion, aphasia, trouble du langage, lenteur de la pensée, désorientation et ralentissement psychomoteur). Lors des essais contrôlés sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes, ces manifestations ont été signalées chez 1 % (6/426) des patients recevant un placebo, ainsi que chez 4 % (7/196), 4 % (16/415) et 7 % (27/410) des patients répartis au hasard pour recevoir APTIOM à raison de 400 mg/jour, de 800 mg/jour et de 1200 mg/jour, respectivement. Les manifestations associées à un trouble cognitif étaient graves chez 0,2 % des patients traités par APTIOM (et chez 0,2 % de ceux recevant un placebo) et ont entraîné l'abandon du traitement chez 1 % des patients traités par APTIOM (et chez 0,5 % de ceux recevant un placebo).

Lors de l'essai contrôlé sur la monothérapie chez l'adulte, l'incidence des troubles cognitifs, notamment les troubles de mémoire, les perturbations de l'attention, l'état de confusion, l'aphasia, la lenteur d'élocution et la désorientation, chez les patients traités par APTIOM était de 2,2 % (9/401), de 2,5 % (10/401), de 0,7 % (3/401), de 0,3 % (1/401), de 0,3 % (1/401) et de 0,5 % (2/401), respectivement.

Ophtalmologie

APTIOM entraîne des augmentations proportionnelles à la dose des manifestations associées à des perturbations de la vision, notamment la diplopie, la vision trouble et l'altération de la vision. Lors des essais comparatifs portant sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes, ces manifestations ont été signalées chez 6 % (25/426) des patients recevant un placebo, ainsi que chez 12 % (24/196), 16 % (67/415) et 17 % (69/410) des patients répartis au hasard pour recevoir APTIOM à raison de 400 mg/jour, de 800 mg/jour et de 1200 mg/jour, respectivement. Les manifestations oculaires étaient graves chez 0,7 % des patients traités par APTIOM (et aucun patient recevant un placebo) et ont entraîné l'abandon du traitement chez 4 % des patients traités par APTIOM (et chez 0,2 % de ceux recevant un placebo). On a observé une augmentation du potentiel de ces réactions indésirables durant la période d'ajustement de la dose (comparativement à la période d'entretien) et chez les patients âgés de 60 ans et plus (comparativement aux adultes plus jeunes). L'incidence de la diplopie était plus grande avec l'administration concomitante d'APTIOM et de carbamazépine qu'avec l'administration d'APTIOM sans carbamazépine (jusqu'à 16 % p/r à 6 %, respectivement).

Lors de l'essai contrôlé sur la monothérapie chez l'adulte, l'incidence des perturbations de la vision, notamment la diplopie, la vision trouble et l'altération de la vision, chez les patients traités par APTIOM était de 0,5 % (2/401), de 2,0 % (8/401) et de 0,7 % (3/401), respectivement.

On doit informer les patients d'avertir leur médecin sans tarder si des perturbations de la vision se manifestent. Si la perturbation de la vision persiste, on doit envisager une évaluation du traitement, notamment la réduction de la dose ou l'arrêt de l'administration d'APTIOM. On doit envisager d'augmenter la fréquence des évaluations des patients présentant des troubles connus de la vision ou dont la santé oculaire est déjà régulièrement surveillée.

Troubles osseux

L'utilisation prolongée d'antiépileptiques, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'oxcarbazépine, la lamotrigine et le valproate de sodium, est associée à un risque de diminution de la densité osseuse, qui peut évoluer vers un affaiblissement ou une fragilité des os.

Hématologie

De rares cas de pancytopenie et d'agranulocytose ont été signalés après la commercialisation chez les adultes traités par APTIOM. Des cas de leucopénie ont été signalés dans les essais cliniques menés chez des adultes et après la commercialisation.

En présence de signes d'aplasie médullaire importante sur le plan clinique, on doit envisager de cesser l'administration d'APTIOM et de remplacer ce dernier par un autre antiépileptique.

Prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines

APTIOM peut causer des étourdissements et de la somnolence et, par conséquent, peut influencer sur la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines dangereuses. On doit conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules, utiliser de la machinerie ou effectuer toute autre activité potentiellement dangereuse nécessitant de la vigilance, tant qu'ils ignorent les effets qu'aura APTIOM sur leurs capacités (voir également la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Étourdissements et perturbations de la démarche et de la coordination**).

Psychiatrie

Pensées et comportements suicidaires

On a signalé des cas de pensées et de comportements suicidaires chez des patients recevant des antiépileptiques, dans plusieurs indications.

Tous les patients traités par des antiépileptiques, sans égard à l'indication, doivent être surveillés à la recherche de signes de pensées et de comportements suicidaires, et l'on doit envisager un traitement approprié, le cas échéant. On doit avertir les patients et leurs proches aidants de consulter un médecin si des signes de pensées ou de comportements suicidaires se manifestent.

Une méta-analyse réalisée par la Food And Drug Administration (FDA) des résultats d'essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo évaluant des antiépileptiques administrés pour diverses indications a révélé une légère augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. Le mécanisme de ce risque est inconnu.

Les essais cliniques contrôlés par placebo inclus dans la méta-analyse comptaient un total de 43 892 patients traités. Approximativement 75 % des patients de ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie et, pour la majorité des indications non liées à l'épilepsie, le traitement (antiépileptique ou placebo) a été administré en monothérapie. Les patients atteints d'épilepsie représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo et, pour la majorité des patients atteints d'épilepsie, le traitement (antiépileptique ou placebo) a été administré en appoint à d'autres antiépileptiques (c.-à-d. que les patients des deux groupes de traitement recevaient un antiépileptique ou plus). Ainsi, la légère augmentation du risque de pensées et de comportements suicidaires signalée dans la méta-analyse (0,43 % des patients traités par des antiépileptiques, comparativement à 0,24 % de ceux recevant un placebo) est principalement fondée sur les patients qui ont reçu une monothérapie (antiépileptique ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude ne permet pas d'estimer le risque de pensées et de comportements suicidaires chez les patients atteints d'épilepsie qui prennent des antiépileptiques, car cette population était minoritaire dans l'étude et la comparaison entre le médicament et le placebo dans cette population est contrecarrée par la présence d'un traitement antiépileptique d'appoint dans les deux groupes.

Mauvais usage

Une étude portant sur la consommation de sédatifs par des humains pour un usage récréatif n'a révélé aucun signe de mauvais usage d'APTIOM. Lors d'études de phase I, 1,5 % des volontaires en bonne santé qui ont pris APTIOM ont signalé une euphorie, comparativement à 0,4 % de ceux qui ont pris un placebo.

Potentiel de dépendance

La possibilité qu'APTIOM provoque des symptômes de sevrage n'a pas été adéquatement évaluée. En règle générale, on ne doit pas interrompre abruptement l'administration d'un antiépileptique chez les patients atteints d'épilepsie en raison du risque de hausse de la fréquence des crises et de l'intensité de l'état épileptique.

Reins

Les métabolites d'APTIOM sont éliminés de la grande circulation principalement par excrétion rénale. Une étude menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale d'intensité légère à grave a révélé que l'élimination est proportionnelle au fonctionnement rénal. Lors du traitement par APTIOM, on recommande d'ajuster la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. L'hémodialyse élimine les métabolites d'APTIOM du plasma (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Populations particulières

Femmes en âge de procréer et contraceptifs hormonaux

Lorsqu'il a été administré en concomitance avec des contraceptifs oraux à base d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel, APTIOM à raison de 800 mg et de 1200 mg a réduit l'exposition moyenne à l'éthinylestradiol de 31 et de 42 %, respectivement, et a réduit l'exposition moyenne au lévonorgestrel de 17 et de 37 %, respectivement. Par conséquent, l'administration d'APTIOM, quelle que soit la dose, en concomitance avec des contraceptifs hormonaux peut rendre ces derniers moins efficaces, et une méthode contraceptive additionnelle ou non hormonale doit être utilisée (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Grossesse

Chez certaines espèces animales, l'administration d'APTIOM a eu des effets toxiques sur le développement et a produit des malformations et un retard de croissance chez les fœtus (voir la section **TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction et du développement**).

Comme le risque potentiel chez l'humain est inconnu, APTIOM ne devrait être administré au cours d'une grossesse que si le bienfait éventuel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus. Si une femme souhaite devenir enceinte pendant son traitement par APTIOM, on doit rigoureusement réévaluer la prise de ce produit.

Registre d'exposition durant la grossesse

On conseille aux médecins de recommander aux patientes enceintes qui prennent APTIOM de s'inscrire au North American Antiepileptic Drug (AED) Pregnancy Registry (registre nord-américain des grossesses chez les femmes traitées par un antiépileptique). Ce sont les patientes qui doivent s'inscrire elles-mêmes, par téléphone, au numéro sans frais 1-888-233-2334. On trouve également des renseignements sur ce registre à l'adresse :

<http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Travail et accouchement

Les effets d'APTIOM sur le travail et l'accouchement des femmes enceintes sont inconnus.

Allaitement

Chez l'humain, l'eslicarbazépine est excrétée dans le lait maternel. En raison des réactions indésirables graves potentielles à APTIOM chez les nourrissons, on doit prendre la décision de cesser l'allaitement ou la prise du médicament chez les femmes qui allaitent, en tenant compte de l'importance que revêt le médicament pour la mère.

Fertilité

Les effets d'APTIOM sur la fertilité des humains sont inconnus (voir la section **TOXICOLOGIE, Effets toxiques sur la reproduction et le développement**).

Enfants (de moins de 18 ans)

L'efficacité d'APTIOM chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans a été établie au moyen de données probantes d'études adéquates et bien contrôlées sur APTIOM menées chez des adultes qui présentaient des crises épileptiques partielles, ainsi que de données pharmacocinétiques d'adultes et d'enfants. L'innocuité a été établie au moyen de données sur l'innocuité tirées d'études cliniques menées chez 393 enfants (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Résultats anormaux aux épreuves d'évaluation de la fonction thyroïdienne, RÉACTIONS INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, et ESSAIS CLINIQUES**).

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 6 ans ou moins.

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Le nombre de personnes âgées ayant reçu APTIOM à des doses allant jusqu'à 1200 mg/jour et ayant terminé les essais contrôlés évaluant le médicament en tant que traitement d'appoint et de monothérapie chez des patients atteints d'épilepsie partielle (N = 38) était insuffisant pour permettre d'établir l'innocuité et l'efficacité d'APTIOM dans cette population de patients. Dans l'essai contrôlé évaluant la monothérapie chez des patients atteints d'épilepsie partielle, une seule personne âgée a reçu APTIOM à raison de 1600 mg/jour et a terminé l'essai.

L'administration d'APTIOM à des doses supérieures à 1200 mg/jour n'est pas donc recommandée chez les personnes âgées (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Dans les essais contrôlés et non contrôlés sur le traitement d'appoint de l'épilepsie menés auprès de patients adultes atteints d'épilepsie partielle, 1 192 patients ont reçu APTIOM (acétate d'eslicarbazépine), dont 586 ont été traités pendant plus de six mois et 462, pendant plus de 12 mois. Dans l'essai contrôlé sur le traitement en monothérapie de l'épilepsie partielle chez l'adulte, 401 patients ont reçu APTIOM et 412 patients ont reçu la carbamazépine à libération contrôlée (CBZ-LC); 70,8 % des patients du groupe APTIOM et 74,8 % des patients du groupe CBZ-LC ont terminé la phase d'évaluation de 26 semaines.

Monothérapie

Les réactions indésirables observées dans l'essai sur la monothérapie chez l'adulte ont été généralement comparables à celles attribuées à APTIOM ayant été relevées dans les essais contrôlés par placebo sur le traitement d'appoint (voir plus bas). Les effets indésirables survenus en cours de traitement observés chez plus de 2 % des patients traités par APTIOM comprenaient : hyponatrémie (3,0 % [12/401]), étourdissements (13,7 % [55/401]), somnolence (6,7 % [27/401]) et céphalées (22,9 % [92/401]).

Traitement d'appoint

Les études cliniques menées chez des enfants âgés de 4 à 17 ans appuient l'innocuité et la tolérabilité d'APTIOM dans le traitement des crises épileptiques partielles. Dans l'ensemble de ces études, 393 enfants âgés de 4 à 17 ans présentant des crises épileptiques partielles ont reçu APTIOM, dont 265 pendant au moins un an. L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 6 ans ou moins.

Dans les essais contrôlés portant sur le traitement d'appoint de l'épilepsie par APTIOM chez les adultes, les réactions indésirables le plus souvent signalées comprenaient : étourdissements, somnolence, céphalées, nausées, diplopie, vomissements, fatigue, ataxie, vision trouble et vertige. La plupart des effets indésirables étaient généralement proportionnels à la dose.

La majorité des effets indésirables signalés par les patients adultes traités par APTIOM étaient d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables le plus souvent signalés pendant les essais contrôlés sur le traitement d'appoint de l'épilepsie se sont majoritairement produits au cours des quelques premières semaines du traitement par APTIOM. Les effets indésirables observés durant la période d'ajustement de la dose étaient moins fréquents chez les patients ayant entrepris le traitement à la dose quotidienne initiale de 400 mg durant 1 semaine, avant de passer à 800 mg/jour, que chez les patients ayant amorcé le traitement à la dose quotidienne de 800 mg.

Le profil des effets indésirables observé durant les études de prolongation sans insu évaluant le traitement d'appoint chez plus de 460 patients adultes ayant terminé la phase sans insu était comparable à celui observé au cours des essais cliniques de phase III contrôlés par placebo.

Abandon en raison des effets indésirables au cours des études cliniques contrôlées

Monothérapie

Globalement, 13,5 % des adultes traités par APTIOM et 18,0 % des adultes traités par la CBZ-LC ont abandonné le traitement en raison d'EIT. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement dans le groupe traité par APTIOM étaient la fatigue (1,7 %) et les troubles de l'attention (0,7 %).

Traitement d'appoint

Au cours des essais comparatifs de phase III sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez les adultes, le taux d'abandon en raison de tout effet indésirable était de 8,7 % dans le groupe recevant 400 mg, de 13,5 % dans le groupe recevant 800 mg et de 24,4 % dans le groupe recevant 1200 mg, p/r à 6,1 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent (fréquence supérieure à 2 % dans le groupe de traitement par APTIOM et supérieure à celle observée dans le groupe placebo) entraîné l'abandon du traitement étaient : étourdissements, ataxie, somnolence, nausées, vomissements, diplopie, vision trouble et vertige.

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, la fréquence des réactions indésirables observées au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui proviennent d'essais cliniques sont utiles pour relever les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence approximative.

Adultes

Tableau 1. Incidence des effets indésirables survenus en cours de traitement lors des essais cliniques contrôlés de phase III sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez des adultes (études 301, 302 et 304; manifestations observées chez au moins 2 % des patients des groupes APTIOM à 400 mg, 800 mg ou 1200 mg et plus fréquentes que dans le groupe placebo)

Catégorie d'organes ou de systèmes/Terme recommandé	Placebo	APTIOM		
		400 mg	800 mg	1200 mg
	(N = 426) %	(N = 196) %	(N = 415) %	(N = 410) %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe Vertige	< 1	4	2	6
Troubles oculaires Diplopie ¹ Vision trouble Altération de la vision	2 1 1	7 5 0	9 6 2	11 5 1
Troubles gastro-intestinaux Nausées ¹ Vomissements ¹ Diarrhée Constipation Douleur abdominale Gastrite	5 3 3 1 1 < 1	9 5 2 4 2 0	10 6 4 2 2 2	16 10 2 2 2 < 1
Troubles généraux et affections au point d'administration Fatigue Asthénie Perturbations de la démarche Œdème périphérique	4 2 < 1 1	3 2 2 0	4 2 2 2	7 3 2 1
Lésion, empoisonnement et complications interventionnelles Chute	1	2	3	1
Troubles métaboliques et nutritionnels Hyponatrémie	< 1	< 1	2	2
Troubles du système nerveux Étourdissements ¹ Somnolence Céphalées ¹ Ataxie Troubles de l'équilibre Tremblements ¹ Dysarthrie Troubles de mémoire Nystagmus	9 8 9 2 < 1 < 1 0 < 1 < 1	16 14 12 4 < 1 < 1 0 1 1	20 11 13 4 3 2 1 1 1	28 18 15 6 3 4 2 2 2
Troubles psychiatriques Dépression Insomnie	2 1	3 2	1 2	3 2
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané Éruption cutanée ¹	1	< 1	1	3

¹ Les manifestations en caractères gras sont proportionnelles à la dose.

Certaines réactions indésirables (p. ex. diplopie, ataxie, étourdissements, somnolence, nausées, vomissements) peuvent se produire plus souvent chez les patients qui prennent APTIOM en association avec la carbamazépine. Dans le cas d'un traitement associant APTIOM et la carbamazépine, on pourrait devoir ajuster la dose d'APTIOM ou de carbamazépine en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité (voir les sections **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Lors des études de phase III sur le traitement d'appoint et le traitement en monothérapie par APTIOM, on n'a observé aucune anomalie à l'ECG ni variation des paramètres de l'ECG pertinentes sur le plan clinique, par rapport au placebo.

Enfants

Tableau 2. Incidence des effets indésirables survenus en cours de traitement lors des essais cliniques contrôlés à double insu sur le traitement d'appoint de l'épilepsie chez des sujets âgés de 4 à 17 ans (études 208 et 305; manifestations observées chez 2 % ou plus des patients des groupes APTIOM et plus fréquentes que dans le groupe placebo)

Catégorie d'organes ou de systèmes/Terme recommandé	Placebo	APTIOM
	N = 160 N (%)	N = 202 N (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique Lymphadénopathie	1 (1)	4 (2)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe Vertige	0	6 (3)
Troubles oculaires Diplopie	2 (1)	13 (6)
Troubles gastro-intestinaux Vomissements Nausées Douleur abdominale haute	8 (5) 3 (2) 0	16 (8) 10 (5) 4 (2)
Examens Gain pondéral	3 (2)	6 (3)
Troubles métaboliques et nutritionnels Baisse de l'appétit	1 (1)	10 (5)
Troubles du système nerveux Céphalées Somnolence Étourdissements Convulsion État de mal épileptique	18 (11) 8 (5) 4 (3) 1 (1) 1 (1)	28 (14) 19 (9) 9 (4) 5 (2) 4 (2)
Troubles psychiatriques Agitation	1 (1)	5 (2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané Dermatite allergique	1 (1)	6 (3)

Remarque : Un terme recommandé pouvait être inclus dans le tableau si le taux de l'ESL était de 2 % ou plus arrondi au pour cent le plus proche, si la manifestation était plus fréquente avec l'ESL qu'avec le PBO et si elle était présumée liée à l'ESL. L'incidence de la grippe était de 2 % ou plus; cette manifestation est survenue plus fréquemment avec l'ESL (2 %) qu'avec le PBO (1 %), mais n'était pas considérée comme un effet indésirable de l'ESL.

Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques (< 2 %)

Les autres réactions indésirables qui ont été signalées lors des essais contrôlés de phase III sur le traitement d'appoint chez moins de 2 % des patients traités par APTIOM et en plus grand nombre que chez ceux recevant un placebo étaient : aphasie, coordination anormale, désorientation, troubles de l'attention, sécheresse buccale, dyspnée, hypothyroïdie, leucopénie, myalgie, nervosité, paresthésie et prurit.

Comparaison en fonction du sexe, de l'âge et de l'origine ethnique

Dans les essais contrôlés sur le traitement d'appoint de l'épilepsie, le taux global des effets indésirables était comparable chez les hommes et les femmes. Les taux d'effets indésirables chez plus de 400 patients âgés de 60 ans ou plus et âgés de moins de 60 ans étaient comparables. Bien que les essais contrôlés sur l'épilepsie comptaient peu de patients qui n'étaient pas de race blanche (19 %), on n'a observé aucune différence quant à la fréquence des effets indésirables entre les patients de race autre que blanche et ceux de race blanche.

Dans l'essai contrôlé sur la monothérapie, le taux global des effets indésirables était comparable entre les groupes de traitement, indépendamment du sexe ou de la race des patients. L'incidence de l'ensemble des effets indésirables était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients de moins de 65 ans; par contre dans les deux groupes d'âge, les taux étaient comparables entre les groupes de traitement.

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Comme ces manifestations sont signalées volontairement, relativement à des patients d'une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation causale claire.

Les réactions indésirables suivantes à APTIOM ont été signalées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation : hyponatrémie, étourdissements, erreur de médication, diminution du taux de sodium sérique, crises partielles, surdosage, fatigue, vertige, éruption cutanée, diplopie, prurit, nausées, céphalées, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM), épidermolyse bulleuse toxique, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie mégaloblastique, pancytopénie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, le syndrome de Stevens-Johnson, oedème de Quincke, et urticaire.

Hyponatrémie

L'hyponatrémie figure parmi les réactions indésirables au médicament le plus souvent signalées dans la banque de données de la surveillance post-commercialisation d'APTIOM. Parmi les 285 cas signalés au total, 10,5 % sont survenus à des doses d'APTIOM supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée de 1600 mg et 89,5 % sont survenus dans l'intervalle posologique quotidien recommandé pour le traitement de l'épilepsie, soit de 400 à 1600 mg. La dose relative aux autres cas signalés est inconnue.

La plupart des patients présentaient des taux de sodium variant de 120 à 130 mEq/L, mais on a signalé un taux de sodium de 103 mEq/L chez un patient. Deux autres patients présentaient des taux de sodium de 110 et de 111 mEq/L. Des complications associées à de très faibles taux de sodium plasmatique (< 120 mEq/L), notamment des cas de convulsions et d'état de confusion, ont été signalées chez six patients. Dans 11 % des cas, l'hyponatrémie s'est résorbée après la réduction de la dose ou l'arrêt définitif de l'administration d'APTOM (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyponatrémie**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

APTOM peut inhiber l'isoenzyme CYP2C19 du cytochrome P450, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de cette isoenzyme. Des études *in vivo* laissent envisager qu'APTOM peut diminuer l'exposition des substrats de l'isoenzyme CYP3A4. En outre, plusieurs antiépileptiques qui sont des inducteurs enzymatiques peuvent réduire la concentration plasmatique d'APTOM.

Interactions médicament-médicament

Les interactions potentielles entre APTOM et les antiépileptiques sont résumées au tableau 3.

Tableau 3. Interactions potentielles entre APTIOM et les antiépileptiques administrés en concomitance

Antiépileptique administré en concomitance	Dose de l'antiépileptique évaluée (mg/jour)	Population et nombre de sujets	Dose d'APTIOM évaluée (mg/jour)	Effet d'APTIOM sur l'antiépileptique	Effet de l'antiépileptique sur APTIOM	Ajustement posologique
Carbamazépine ^{a, b}	200-4200	N = 1 039 patients ^a N = 38 volontaires en bonne santé ^b	1200	Réduction de 4 à 10 % de l'exposition	Réduction de 25 à 47 % de l'exposition	On pourrait devoir réduire la dose de carbamazépine en fonction de la tolérabilité On pourrait devoir augmenter la dose d'APTIOM en fonction du besoin d'une plus grande maîtrise des crises
Phénobarbital ^{a, c}	25-600	N = 1 039 patients ^a	1200	Aucun effet	Réduction de 34 % de l'exposition	On pourrait devoir augmenter la dose d'APTIOM
Phénytoïne ^a	100-700 ^a 300 ^b	N = 1 039 patients ^a N = 32 volontaires en bonne santé ^b	1200 1200	Augmentation de 35 % de l'exposition	Réduction de 33 % de l'exposition	Surveiller la concentration plasmatique de la phénytoïne; en traitement de l'épilepsie, un ajustement posologique pourrait ne pas être nécessaire, mais il pourrait falloir augmenter la dose d'APTIOM
Valproate ^a	200-5500	N = 1 039 patients ^a	1200	Aucun effet	Aucun effet	Non
Lamotrigine ^b	150	N = 32 volontaires en bonne santé ^b	1200	Réduction de 14 % de l'exposition	Réduction de 4 % de l'exposition	Non
Topiramate ^b	200	N = 32 volontaires en bonne santé ^b	1200	Réduction de 18 % de l'exposition	Réduction de 7 % de l'exposition	Non
Lévétiracétam ^a	250-6000	N = 1 039 patients ^a	1200	Aucun effet	Aucun effet	Non
Gabapentine ^a	300-3600	N = 1 039 patients ^a	1200	Aucun effet	Aucun effet	Non

^a Indique les résultats chez les patients atteints d'épilepsie (analyse pharmacocinétique de la population portant sur 11 essais de phase I et 3 essais de phase III; N = 1 039).

^b Indique les résultats chez des volontaires en bonne santé.

^c Comprend d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques.

Les effets potentiels d'APTIOM sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont résumés au tableau 4.

Tableau 4. Interactions potentielles entre APTIOM et d'autres médicaments administrés de façon concomitante

Médicament concomitant	Dose concomitante évaluée	Population et nombre de sujets	Dose d'APTIOM (mg) évaluée	Effet sur l'exposition (ASC) au médicament concomitant	Ajustement posologique
Warfarine	5 mg	N = 13 volontaires en bonne santé	1200	Warfarine S : réduction de 23 % Warfarine R : réduction de 2 % Aucune variation des rapports du temps de Quick	Les patients doivent être surveillés afin de maintenir le rapport international normalisé (RIN).
Simvastatine	80 mg	N = 24 volontaires en bonne santé	800	Réduction de 50 %	Ajuster la dose de simvastatine si l'on observe une variation d'importance clinique du taux des lipides.
Rosuvastatine	40 mg	N = 33 volontaires en bonne santé	1200	Réduction de 39 %	Ajuster la dose de rosuvastatine si l'on observe une variation d'importance clinique du taux des lipides.
Contraceptif oral : (éthinyloestradiol et lévonorgestrel)	éthinyloestradiol à 30 µg + lévonorgestrel à 150 µg	N = 20 volontaires en bonne santé	1200 800	Éthinyloestradiol : réduction de 42 % Lévonorgestrel : réduction de 37 % Éthinyloestradiol : réduction de 31 % Lévonorgestrel : réduction de 17 %	Une méthode contraceptive additionnelle ou non hormonale doit être utilisée lorsqu'APTIOM est administré, quelle qu'en soit la dose, en concomitance avec des contraceptifs oraux.
Metformine	850 mg	N = 20 volontaires en bonne santé	1200	Réduction de 5 %	Non
Digoxine	0,5 mg / 0,25 mg	N = 12 volontaires en bonne santé	1200	Réduction de 4 % de l'exposition Réduction de 15 % de la C _{max}	Non

Médicaments allongeant l'espace PR

APTIOM cause un allongement de l'espace PR (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Anomalies du rythme et de la conduction cardiaques**, et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Électrophysiologie cardiaque**).

L'administration concomitante d'APTIOM et d'autres médicaments qui allongent l'espace PR, y compris, mais sans s'y limiter, les bêtabloquants, les antiarythmiques, les inhibiteurs calciques qui ne font pas partie de la classe des dihydropyridines, les glucosides digitaliques, les agonistes des récepteurs α_2 adrénergiques, les inhibiteurs de la cholinestérase, le lacosamide, la carbamazépine, la prégabaline, la lamotrigine, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (p. ex. fingolimod) et certains inhibiteurs de la protéase du VIH, doit être rigoureusement évaluée afin de déterminer si le bienfait thérapeutique surpasse le risque potentiel.

Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'études.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

Monothérapie

La dose initiale recommandée d'APTIOM (acétate d'eslicarbazépine) est de 400 mg, une fois par jour, et doit être augmentée, après une ou deux semaines, jusqu'à 800 mg, une fois par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance de chaque patient, la dose peut être augmentée jusqu'à 1200 mg, une fois par jour. Dans l'essai sur la monothérapie, la majorité des patients qui sont restés jusqu'à la fin de la période d'évaluation de l'étude sans subir de crise d'épilepsie recevaient APTIOM à raison de 800 ou 1200 mg/jour (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**). La dose de 1600 mg une fois par jour peut être bénéfique chez certains patients pour lesquels la dose de 1200 mg/jour n'entraîne pas de réponse clinique satisfaisante.

Traitement d'appoint

Adultes

La dose initiale recommandée d'APTIOM est de 400 mg, une fois par jour, et doit être augmentée, après une ou deux semaines, jusqu'à la dose d'entretien de 800 mg, une fois par jour. Chez certains patients, on peut amorcer le traitement à la dose de 800 mg, une fois par jour, si le besoin de maîtrise des crises surpasse un risque potentiellement accru d'effets indésirables lors de la mise en route. En fonction de la réponse et de la tolérance de chaque patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 1200 mg, une fois par jour. La dose maximale de

1200 mg (un comprimé à 800 mg et demi) une fois par jour ne doit être amorcée qu'à la suite d'un traitement par une dose de 800 mg, une fois par jour, pendant au moins une semaine. Lors des essais cliniques comparatifs, la dose la plus élevée (1200 mg, une fois par jour) n'était pas toujours notablement plus efficace que la dose de 800 mg, une fois par jour, et les patients traités avec cette dose supérieure présentaient des réactions indésirables plus graves et plus fréquentes et ont abandonné les essais plus souvent.

Enfants

Enfants âgés de plus de 6 ans

La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg/jour, une fois par jour. La dose doit être augmentée toutes les semaines ou toutes les deux semaines par palier de 10 mg/kg/jour, jusqu'à un maximum de 30 mg/kg/jour, selon la réponse individuelle. La dose maximale est de 1200 mg, une fois par jour.

Enfants dont le poids corporel est de 40 kg ou plus

Les enfants dont le poids corporel est de 40 kg ou plus devraient recevoir la même dose que celle recommandée pour les adultes.

L'innocuité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 6 ans ou moins.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (c.-à-d. une clairance de la créatinine < 50 mL/min), on recommande généralement de réduire la dose initiale, la dose ajustée et la dose d'entretien de 50 %. La dose ajustée et la dose d'entretien peuvent être modifiées en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Hémodialyse

Chez des sujets exempts d'épilepsie qui étaient atteints d'insuffisance rénale terminale (N = 8), une hémodialyse répétée a éliminé les métabolites d'APTIOM de la grande circulation. Il n'existe aucune donnée concernant les effets de l'hémodialyse chez les patients atteints d'épilepsie. Par conséquent, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale qui subissent une dialyse doivent être traités avec prudence, car des ajustements posologiques pourraient être nécessaires.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'administration d'APTIOM à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'a pas fait l'objet d'études et n'est pas recommandée (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Personnes âgées (65 ans ou plus)

Le nombre de personnes âgées ayant terminé les essais contrôlés portant sur le traitement d'appoint de l'épilepsie partielle (N = 12) était insuffisant (voir également les sections

INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées. En raison du nombre infime de patients âgés (n = 1) qui ont reçu APTIOM à raison de 1600 mg/jour et ont terminé l'étude contrôlée sur la monothérapie, l'utilisation de cette dose chez les personnes âgées n'est pas recommandée.

Oubli d'une dose

Si une dose est oubliée, elle doit être prise le plus tôt possible. Poursuivre ensuite l'administration comme prévu.

Administration

Les comprimés APTIOM peuvent être pris entiers ou écrasés, avec ou sans aliments. La posologie d'APTIOM varie selon l'âge, le poids et la fonction rénale.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On possède peu d'expérience clinique sur les surdoses d'APTIOM (acétate d'eslicarbazépine) chez les humains. La dose la plus élevée dont on a signalé la prise dans le cadre de la surveillance post-commercialisation était une surdose de 32 g, prise en tentative de suicide; le patient s'est rétabli.

Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdose d'APTIOM. On doit administrer un traitement symptomatique et de soutien convenable. On doit envisager d'éliminer le médicament par un lavage gastrique et/ou d'inactiver son action par l'administration de charbon activé.

Une hémodialyse normale produit une élimination notable d'APTIOM. On n'a procédé à aucune hémodialyse dans des cas de surdosage, mais elle peut être indiquée, selon l'état clinique du patient ou chez des patients atteints d'insuffisance rénale importante.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le mécanisme précis qui permet à APTIOM (acétate d'eslicarbazépine) d'exercer un effet antiépileptique chez l'humain est inconnu (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Études pharmacologiques précliniques sur l'innocuité** pour les résultats des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* sur des animaux).

Pharmacodynamie

Après l'administration par voie orale, APTIOM est largement converti en son principal métabolite actif, l'eslicarbazépine. Chez l'humain, l'activité pharmacologique d'APTIOM s'exerce principalement par l'eslicarbazépine.

Électrophysiologie cardiaque

On a mené un essai croisé à double insu, contrôlé par placebo et divisé en quatre périodes en vue d'évaluer l'effet d'APTIOM sur les paramètres de l'ECG d'adultes en bonne santé (N = 67). APTIOM a été administré pendant 5 jours, à des doses de 1200 mg/jour (dose thérapeutique quotidienne maximale recommandée) et de 2400 mg/jour (le double de la dose thérapeutique quotidienne maximale recommandée). On a procédé à une série d'ECG, au début de l'étude et au cinquième jour du traitement.

APTIOM a été associé à une augmentation de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose et à la concentration. Au cinquième jour, la différence moyenne maximale entre la dose de 1200 mg et le placebo était de 3,6 bpm (IC à 90 % de 1,5 à 5,7) six heures après l'administration. Au cinquième jour, la différence moyenne maximale entre la dose de 2400 mg et le placebo était de 6,8 bpm (IC à 90 % de 4,5 à 9,1) huit heures après l'administration (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies du rythme et de la conduction cardiaques**).

APTIOM a entraîné un allongement de l'espace PR proportionnel à la dose et à la concentration. Au cinquième jour, la différence moyenne maximale entre la dose de 1200 mg et le placebo était de 4,4 ms (IC à 90 % de 2,1 à 6,8), cinq heures après l'administration. Au cinquième jour, la différence moyenne maximale entre la dose de 2400 mg et le placebo était de 8,2 ms (IC à 90 % de 5,3 à 11,1) trois heures après l'administration (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies du rythme et de la conduction cardiaques** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments allongeant l'espace PR**).

APTIOM a été associé à un raccourcissement de l'espace QTcF ($QTcF = QT/R-R^{0,33}$). Au cinquième jour, la différence moyenne maximale entre la dose de 1200 mg et le placebo était de -6,4 ms (IC à 90 % de -9,4 à -3,4) quatre heures après l'administration, alors que la différence moyenne maximale entre la dose de 2400 mg et le placebo était de -5,2 ms (IC à 90 % de -8,9 à -1,6) trois heures après l'administration.

Pharmacocinétique

Adultes

Les paramètres pharmacocinétiques de l'eslicarbazépine sont linéaires et proportionnels à la dose dans la plage posologique de 200 à 1200 mg une fois par jour, tant chez les adultes en bonne santé que chez les patients. La demi-vie plasmatique apparente de l'eslicarbazépine était de 10 à 20 heures chez les sujets en bonne santé et de 13 à 20 heures chez les patients atteints d'épilepsie. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après quatre à cinq jours avec une prise par jour. À l'état d'équilibre, on observe moins de fluctuations de la concentration, du pic au creux, dans le liquide céphalorachidien que dans le plasma, et la demi-vie apparente de l'eslicarbazépine dans le liquide céphalorachidien est d'environ 24 heures.

Tableau 6. Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type [ÉT]) de l'eslicarbazépine chez les patients atteints d'épilepsie, à la suite de l'administration unique quotidienne d'acétate d'eslicarbazépine (étude 301, sous-étude des paramètres pharmacocinétiques)

Dose d'acétate d'eslicarbazépine	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	ASC ₀₋₂₄ ng*h/mL	t _{max} ¹ (h)
400 mg (N = 7)	9673 (5142)	12,8 (5,07)	132 514 (89 477)	2,00 (1,00-6,00)
800 mg (N = 26)	15 462 (5000)	13,5* (6,06)	205 359 (74 584)	2,00 (1,00-6,00)
1200 mg (N = 18)	22 957 (5263)	20,2 (10,9)	336 147 (81 654)	2,50 (1,00-6,50)

¹ Les valeurs de t_{max} sont des médianes; les intervalles figurent entre les parenthèses. * N = 25.

Absorption : APTIOM est essentiellement indétectable (0,01 % de l'exposition générale) après l'administration par voie orale. Son principal métabolite, l'eslicarbazépine, est essentiellement responsable de l'effet pharmacologique du médicament. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de l'eslicarbazépine sont atteintes de une à quatre heures après l'administration. L'eslicarbazépine a une grande biodisponibilité, car la quantité de métabolites d'eslicarbazépine et de glucuronide recueillis dans les urines correspondait à plus de 90 % d'une dose d'APTIOM. Les aliments n'ont aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'eslicarbazépine après l'administration d'APTIOM par voie orale.

Distribution : La liaison de l'eslicarbazépine aux protéines plasmatiques est relativement faible (inférieure à 40 %) et indépendante de la concentration. Des études *in vitro* ont révélé que la liaison aux protéines plasmatiques n'était pas notablement touchée par la présence de warfarine, de diazépam, de digoxine, de phénytoïne ou de tolbutamide. De même, la liaison de la warfarine, du diazépam, de la digoxine, de la phénytoïne ou du tolbutamide n'était pas modifiée de façon importante par la présence d'eslicarbazépine. Le volume de distribution apparent de l'eslicarbazépine est de 61,3 l.

Métabolisme : APTIOM est rapidement et largement transformé en son principal métabolite actif, l'eslicarbazépine, par métabolisme de premier passage hydrolytique. L'eslicarbazépine correspond à environ 92 % de l'exposition générale. L'exposition générale aux métabolites actifs mineurs, notamment à la (R)-licarbazépine et à l'oxcarbazépine, est inférieure à 5 %. Les glucuronides inactifs de ces métabolites actifs correspondent à environ 3 % de l'exposition générale.

Les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont révélé que l'eslicarbazépine n'exerçait aucun effet notable d'inhibition sur l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 du cytochrome P450, et seulement un effet inhibiteur modéré sur l'isoenzyme CYP2C19. Des études évaluant l'eslicarbazépine dans des hépatocytes humains frais n'ont révélé aucune induction des enzymes participant à la glucuronidation et la

sulfatation de la 7-hydroxycoumarine. On a observé une légère activation de la glucuronidation médiée par l'UGT1A1.

On n'a observé aucune auto-induction apparente d'un métabolisme lorsqu'APTOM a été administré à des humains.

Excrétion : Les métabolites d'APTOM sont principalement éliminés de la grande circulation par excrétion rénale, sous forme inchangée et glycuconjuguée. Au total, l'eslicarbazépine et son glucuronide représentent plus de 90 % de l'ensemble des métabolites excrétés dans les urines; pour les deux tiers environ, sous forme inchangée, et un tiers, sous forme glycuconjuguée. Les autres métabolites mineurs comptent pour les 10 % restants qui sont excrétés dans les urines. Chez les sujets en bonne santé dont le fonctionnement rénal est normal, l'élimination rénale de l'eslicarbazépine (approximativement 20 mL/min) est substantiellement inférieure à la filtration glomérulaire (de 80 à 120 mL/min), ce qui laisse croire qu'il se produit une réabsorption tubulaire. La demi-vie plasmatique apparente de l'eslicarbazépine était de 10 à 20 heures chez les sujets en bonne santé et de 13 à 20 heures chez les patients atteints d'épilepsie.

Enfants

Une étude pharmacocinétique portant sur APTOM a été réalisée auprès de 29 enfants présentant des crises épileptiques partielles. Des données pharmacocinétiques limitées ont aussi été recueillies durant les études contrôlées sur le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles chez les enfants. Tout comme chez les adultes, APTOM est rapidement et largement métabolisé en son principal métabolite actif, l'eslicarbazépine. Les paramètres pharmacocinétiques de l'eslicarbazépine sont linéaires et proportionnels à la dose dans la plage posologique de 5 à 30 mg/kg/jour. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de l'eslicarbazépine sont atteintes de une à trois heures après l'administration.

Une analyse pharmacocinétique de populations a révélé que, chez les enfants, le poids corporel est en étroite corrélation avec la clairance et le volume de distribution de l'eslicarbazépine. Un schéma posologique fondé sur le poids est nécessaire chez les enfants âgés de 4 à 17 ans pour obtenir une exposition à l'eslicarbazépine comparable à celle observée chez les adultes recevant une dose efficace d'APTOM (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ESSAIS CLINIQUES**). La demi-vie plasmatique apparente de l'eslicarbazépine était de 10 à 16 heures chez les enfants présentant des crises épileptiques partielles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après quatre à cinq jours avec une prise par jour.

Populations et affections particulières

Personnes âgées : Le profil pharmacocinétique de l'eslicarbazépine n'était pas modifié chez les sujets âgés dont la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) était supérieure à 60 mL/min, comparativement à des sujets en bonne santé plus jeunes (âgés de 18 à 40 ans), après l'administration d'une dose unique et de doses répétées d'APTOM à 600 mg pendant huit jours. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adultes dont la Cl_{cr} est d'au moins 50 mL/min.

Sexe : Les études menées auprès de sujets en bonne santé et de patients ont révélé que les paramètres pharmacocinétiques de l'eslicarbazépine n'étaient pas modifiés par le sexe.

Origine ethnique : On n'a observé aucun effet d'importance clinique lié à l'origine ethnique (race blanche, N = 849; race noire, N = 53; asiatique, N = 65; autres, N = 51) sur les paramètres pharmacocinétiques de l'eslicarbazépine lors d'une analyse pharmacocinétique des données regroupées des essais cliniques de phase I et III sur l'épilepsie.

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques et métaboliques d'APTiom ont été évalués chez huit sujets en bonne santé et huit patients exempts d'épilepsie qui étaient atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B selon le score de Child-Pugh, soit de 7 à 9 points), après l'administration de plusieurs doses par voie orale. L'insuffisance hépatique modérée n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques d'APTiom. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée.

Les paramètres pharmacocinétiques d'APTiom n'ont pas été étudiés chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C selon le score de Child-Pugh, soit de 10 à 15 points) et son administration n'est pas recommandée chez de tels patients (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale : Les métabolites d'APTiom sont éliminés de la grande circulation, principalement par excrétion rénale. Lors d'une étude menée auprès de patients exempts d'épilepsie qui présentaient divers degrés d'insuffisance rénale, à la suite de l'administration d'une dose unique d'APTiom à 800 mg, l'ampleur de l'exposition générale de l'eslicarbazépine était accrue de 62 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 50 à 80 mL/min; N = 8), avait doublé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 50 mL/min; N = 8) et 2,5 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} < 30 mL/min; N = 8), comparativement aux sujets en bonne santé (Cl_{cr} > 80 mL/min; N = 8). On recommande d'ajuster la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Hémodialyse

Chez des patients exempts d'épilepsie atteints d'insuffisance rénale terminale (N = 8), des hémodialyses répétées ont éliminé les métabolites d'APTiom de la grande circulation. On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients atteints d'épilepsie. Par conséquent, on doit user de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APTIOM (acétate d'eslicarbazépine) est offert sous forme de comprimés blancs pour administration par voie orale, en quatre teneurs d'acétate d'eslicarbazépine : 200 mg, 400 mg, 600 mg et 800 mg. Les comprimés à 200, 600 et 800 mg sont blancs, oblongs et portent l'inscription ESL 200, ESL 600 et ESL 800, respectivement, d'un côté et une rainure de l'autre. Le comprimé à 400 mg est rond, biconvexe et porte l'inscription ESL 400 d'un côté.

Les comprimés APTIOM contiennent également les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, povidone et stéarate de magnésium.

Les comprimés de 200 mg, 400 mg et 800 mg sont conditionnés en flacons de 30 comprimés et ceux de 600 mg, en flacons de 60 comprimés. Les comprimés de 400 mg sont également conditionnés en boîtes de 28 comprimés (échantillons à remettre aux médecins – 4 plaquettes alvéolées renfermant 7 comprimés chacune).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

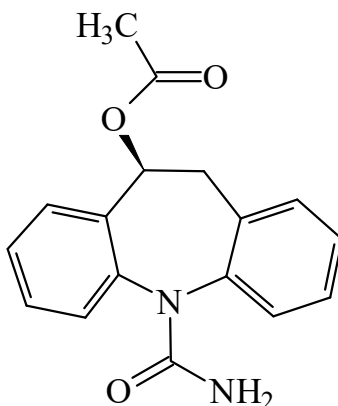
Nom propre : Acétate d'eslicarbazépine

Nom chimique : Énantiomère S, de (S)-10-acétoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azépine-5-carboxamide

Formule et masse moléculaires : $C_{17}H_{16}N_2O_3$

M. m. = 296,32

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate d'eslicarbazépine est un solide cristallin inodore, blanc ou blanc cassé.

L'acétate d'eslicarbazépine est insoluble dans l'hexane, très légèrement soluble dans les solvants aqueux et soluble dans les solvants organiques comme l'acétone, l'acétonitrile et le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Monothérapie

ESSAI 311

Données démographiques et méthodologie des essais

L'efficacité d'APTOM (acétate d'eslicarbazépine) en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle a été démontrée dans une étude de non-infériorité, à double insu et contrôlée par témoin actif menée auprès de 401 patients qui ont reçu APTOM (de 800 à 1600 mg/jour) et 412 patients qui ont reçu la carbamazépine à libération contrôlée (CBZ-LC; de 400 à 1200 mg/jour). L'âge des patients allait de 18 à 85 ans (âge moyen de 38 ans). Tous les patients étaient atteints d'une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée et avaient subi au moins 2 crises épileptiques spontanées bien documentées, cliniquement évaluées et catégorisées comme partielles. Les patients devaient avoir présenté au moins une crise au cours des trois mois précédents. L'utilisation antérieure ou actuelle d'antiépileptiques était interdite, à l'exception d'un antiépileptique en monothérapie pris pendant un maximum de deux semaines avant la visite de sélection; une période d'au moins cinq jours sans médicament devait précéder la répartition aléatoire. En tout, 27 patients âgés ont pris au moins une dose d'APTOM. Environ 57 % des patients du groupe de traitement recevant APTOM étaient de sexe masculin.

APTOM a été évalué aux doses unquotidiennes de 800 mg, de 1200 mg et de 1600 mg. Les doses du comparateur actif, la carbamazépine à libération contrôlée (CBZ-LC), étaient de 200 mg, 400 mg et 600 mg deux fois par jour. Après une période de sélection allant jusqu'à sept jours, les patients ont été répartis au hasard dans le cadre d'une période d'ajustement de la dose d'une semaine, lors de laquelle ils ont reçu soit APTOM à 400 mg, une fois par jour, soit la CBZ-LC à 200 mg, une fois par jour, avant de passer à la première dose cible (APTOM à 800 mg, une fois par jour, ou CBZ-LC à 200 mg, deux fois par jour). Cette période d'ajustement a été suivie d'une période de stabilisation d'une semaine et d'une période d'évaluation de 26 semaines. Tous les patients ont été répartis au hasard pour recevoir la plus faible dose du médicament correspondant; celle-ci était augmentée au palier suivant seulement en cas de crise épileptique. Parmi les 815 patients répartis au hasard, 401 ont reçu APTOM une fois par jour (271 patients [67,6 %] sont demeurés à la dose de 800 mg, 70 patients [17,5 %] sont demeurés à la dose de 1200 mg et 60 patients [15,0 %] ont reçu la dose de 1600 mg). Parmi les patients répartis aléatoirement pour recevoir APTOM, 77,1 % sont allés jusqu'au terme de la période d'évaluation de l'essai. À la fin de la période d'évaluation, les patients n'ayant subi aucune crise d'épilepsie à la dose prévue (800, 1200 ou 1600 mg/jour) étaient inscrits à la période d'entretien qui prolongeait l'étude de 26 semaines supplémentaires.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients de la population per protocole exempts de crises épileptiques pendant toute la période d'évaluation de 26 semaines avec la dernière dose reçue.

Résultats des études

APTOM a satisfait au principal critère d'évaluation de l'efficacité prédéfini et a été considéré comme non inférieur à la CBZ-LC.

Dans l'analyse principale de l'efficacité, dans le cadre de laquelle les patients ayant abandonné l'étude étaient considérés comme n'ayant pas répondu au traitement, 71,1 % des patients du groupe APTIOM et 75,6 % des patients du groupe CBZ-LC ont été catégorisés comme exempts de crises épileptiques durant la période d'évaluation de 26 semaines (voir le tableau 7).

Tableau 7 : Nombre et pourcentage de patients ayant terminé la période d'évaluation de 26 semaines et étant demeurés exempts de crise épileptique avec la dernière dose évaluée (population per protocole)

Paramètre	26 semaines	
	APTIOM	CBZ-LC
Globalement, n	388	397
Exempts de crises épileptiques pendant 26 semaines, n (%)	276 (71,1)	300 (75,6)
Dernière dose évaluée		
Dose A, n	246	285
Exempts de crises épileptiques pendant 26 semaines, n (%)	210 (85,4)	237 (83,2)
Dose B, n	58	53
Exempts de crises épileptiques pendant 26 semaines, n (%)	43 (74,1)	47 (88,7)
Dose C, n	53	32
Exempts de crises épileptiques pendant 26 semaines, n (%)	23 (43,4)	16 (50)

CBZ-LC : Carbamazépine à libération contrôlée; population per protocole : patients inclus dans l'ensemble complet des données d'analyse ayant essentiellement respecté le protocole

Remarque : dose A = APTIOM 800 mg/jour ou CBZ-LC 200 mg, 2 fois par jour; dose B = APTIOM 1200 mg/jour ou CBZ-LC 400 mg, 2 fois par jour; dose C = APTIOM 1600 mg/jour ou CBZ-LC 600 mg, 2 fois par jour.

Les résultats de l'analyse des autres critères d'évaluation de l'efficacité, notamment le taux d'absence de crises épileptiques sur 12 mois, étaient ceux observés pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité.

Le taux d'absence de crises épileptiques à 6 mois observé chez les patients âgés de 65 ans ou plus, selon la race et le sexe, était comparable dans les deux groupes de traitement et dans l'ensemble de la population de patients.

Traitement d'appoint

Données démographiques et méthodologie de l'essai

L'efficacité d'APTIOM en tant que traitement d'appoint des crises épileptiques partielles a été établie lors de trois essais multicentriques à répartition aléatoire, à double insu, à dose fixe, contrôlés par placebo et d'une durée de 12 semaines portant sur des adultes atteints d'épilepsie. Le nombre total de patients traités par APTIOM était de 992 (placebo : 418). Les patients inscrits étaient atteints d'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire, et leurs crises n'étaient pas convenablement maîtrisées par l'administration concomitante de un à trois antiépileptiques. Dans l'ensemble, 69 % des patients recevaient deux autres antiépileptiques de façon concomitante et 28 %, un autre antiépileptique en concomitance. Les antiépileptiques les plus souvent utilisés étaient la carbamazépine (50 %), le lamotrigine (24 %), l'acide

valproïque (21 %) et le lévétiracétam (18 %). L'administration concomitante d'oxcarbazépine n'était pas permise.

Durant une période initiale de huit semaines, les patients devaient avoir subi au moins quatre crises épileptiques partielles sur 28 jours, sans période exempte de crise excédant 21 jours. Lors de ces trois essais, les patients qui recevaient APTIOM étaient atteints d'épilepsie depuis en moyenne 22 ans (intervalle de 1 à 70 années) et la moyenne (ÉT) initiale de la fréquence de leurs crises était de 15 (22) sur 28 jours. De même, les patients recevant le placebo étaient atteints d'épilepsie depuis en moyenne 22 ans (intervalle de 1 à 65 années) et la moyenne (ÉT) initiale de la fréquence de leurs crises était de 15 (18) sur 28 jours.

Les études 301 et 302 comparaient APTIOM à raison de 400, de 800 et de 1200 mg, une fois par jour, à un placebo. L'étude 304 comparait APTIOM à 800 et à 1200 mg, une fois par jour, à un placebo. Dans les trois études, à la suite d'une phase de huit semaines visant à établir la fréquence initiale des crises avant la répartition aléatoire, les sujets ont été répartis au hasard, puis la dose initiale qu'ils recevaient a été augmentée à la dose choisie par répartition aléatoire. La dose initiale de l'étude 301 était de 400 mg, une fois par jour; elle a ensuite été augmentée par paliers de 400 mg par semaine pendant la phase d'augmentation de la dose. Lors de l'étude 302, dans les groupes devant recevoir 400 et 800 mg, la dose initiale était de 400 et de 800 mg, une fois par jour, respectivement. Dans le groupe devant recevoir 1200 mg, la dose initiale était de 800 mg, une fois par jour; puis la dose était augmentée à 1200 mg une fois par jour deux semaines plus tard. Lors de l'étude 304, dans le groupe devant recevoir 800 mg, la dose initiale était de 400 mg, pendant deux semaines, puis la dose était augmentée à 800 mg. Dans le groupe devant recevoir 1200 mg, la dose initiale était de 800 mg, pendant deux semaines, puis la dose était augmentée à 1200 mg. Dans les trois études, la phase d'ajustement posologique durait deux semaines et était suivie d'une phase d'entretien de 12 semaines au cours de laquelle les patients devaient recevoir une dose stable d'APTIOM. Dans les trois essais, parmi les patients répartis aléatoirement pour recevoir APTIOM, 89 % de ceux des groupes à 400 mg, 82 % de ceux des groupes à 800 mg et 71 % de ceux des groupes à 1200 mg ont terminé l'étude, par rapport à 87 % de ceux qui recevaient un placebo.

Résultats des études

On a observé une diminution statistiquement significative, comparativement au placebo, de la fréquence médiane des crises, entre le début de l'étude et la phase d'entretien, avec la dose de 800 mg dans les études 301 et 302 et avec la dose de 1200 mg dans les études 301, 302 et 304. La proportion des patients ayant répondu au traitement (réduction ≥ 50 % de la fréquence des crises) était aussi significativement supérieure, par rapport au placebo, dans les groupes à 800 et à 1200 mg des études 301 et 302, ainsi que dans le groupe à 1200 mg de l'étude 304. L'efficacité d'APTIOM était uniforme, indépendamment du type d'antiépileptique administré en concomitance.

Tableau 8. Réduction, en pourcentage, de la fréquence médiane des crises, entre le début de l'étude et la phase d'entretien, et proportion de patients ayant connu une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises, lors des études 301, 302 (population en ITTm) et 304 (population en ITT).

Étude	Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques + APTIOM mg/jour		
		400	800	1200
Étude 301				
N (ITTm ³)	95	91	88	87
% de réduction médiane	15,0	26,4	36,1	38,7
Valeur <i>p</i> , <i>p</i> /r au placebo ¹	-	0,31	0,01	0,01
Taux de réponse (%)	18,9	24,2	33,0	42,5
Valeur <i>p</i> , <i>p</i> /r au placebo ²	-	0,49	0,05	0,001
Étude 302				
N (ITTm ³)	99	94	87	81
% de réduction médiane	5,6	20,7	32,6	28,2
Valeur <i>p</i> , <i>p</i> /r au placebo ¹	-	0,17	0,006	0,05
Taux de réponse (%)	18,2	20,2	35,6	35,8
Valeur <i>p</i> , <i>p</i> /r au placebo ²	-	0,86	0,01	0,01
Étude 304				
N (ITT ³)	212	-	201	184
% de réduction médiane	21,8	-	29,7	35,6
Valeur <i>p</i> , <i>p</i> /r au placebo ¹	-	-	0,08	0,02
Taux de réponse (%)	23,1	-	30,5	42,7
Valeur <i>p</i> , <i>p</i> /r au placebo ²	-	-	0,11	< 0,0001

¹ Valeur *p* pour les comparaisons selon la moyenne des moindres carrés obtenue du modèle d'analyse ANCOVA avec fréquence des crises normalisée par traitement et par rapport au début de l'étude.

² Valeur *p* de l'analyse par paire des comparaisons entre les groupes applicables selon le test du chi carré avec correction de continuité.

³ Tous les sujets répartis aléatoirement recevant au moins une dose du médicament à l'étude chez qui l'on a effectué au moins une évaluation de la fréquence des crises après le début de l'étude.

Au cours de la période entre le début de l'étude et la phase de traitement (c.-à-d. ajustement posologique et entretien), on a observé des différences statistiquement significatives, comparativement au placebo, du pourcentage de réduction de la fréquence médiane des crises avec APTIOM à 800 mg dans les études 301, 302 et 304 et avec APTIOM à 1200 mg dans les études 301 et 304. Durant cette période, on a également observé des différences statistiquement significatives, comparativement au placebo, dans les taux de réponse à 50 % avec APTIOM à 400 mg dans l'étude 301, avec APTIOM à 800 mg dans les études 301 et 302 et avec APTIOM à 1200 mg dans les études 301, 302 et 304.

On n'a observé aucune différence notable de la maîtrise des crises en fonction du sexe, de l'âge ou de l'origine ethnique, mais les données concernant cette dernière étaient limitées (19 % des patients n'étaient pas de race blanche).

Enfants

L'efficacité d'APTIOM en tant que traitement d'appoint des crises épileptiques partielles chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans a été établie au moyen d'une évaluation pharmacocinétique réalisée dans la population (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le ou les mécanismes précis permettant d'expliquer la façon dont l'eslicarbazépine exerce son activité anticonvulsivante n'ont pas encore été entièrement élucidés. Les études électrophysiologiques *in vitro* indiquent que l'eslicarbazépine stabilise l'inactivation des canaux sodiques tensiodépendants, les empêchant de revenir à l'état activé, ce qui entraîne une inhibition des décharges neuronales répétées. L'affinité pour l'état inactif est 60 fois plus grande que l'affinité pour l'état au repos. En outre, l'eslicarbazépine inhibe les canaux calciques de type T *in vitro*, ce qui pourrait contribuer à ses effets anticonvulsivants.

Des essais réalisés *in vitro* et conçus pour détecter des cibles secondaires potentielles ont révélé que l'eslicarbazépine n'interagit pas avec une vaste gamme de récepteurs (liés aux neurotransmetteurs, canaux ioniques, messagers secondaires, facteurs et hormones de croissance et peptides cérébraux et intestinaux) à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. *In vitro*, l'eslicarbazépine ne module pas les courants induits par l'acide γ -aminobutyrique (GABA) ou par la glycine. Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* révèlent que l'eslicarbazépine n'entraîne aucune hausse de l'activité des neurotransmetteurs excitateurs ou inhibiteurs.

Chez l'humain, à la suite de l'administration par voie orale, l'activité pharmacologique d'APTIOM (acétate d'eslicarbazépine) s'exerce principalement par le biais de l'eslicarbazépine, son métabolite actif.

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamie

APTIOM et l'eslicarbazépine ont eu des effets anticonvulsivants sur des modèles animaux d'épilepsie. APTIOM protège la souris contre les crises d'épilepsie provoquées par la bicuculline, la picrotoxine et la 4-aminopyridine, alors qu'il n'a aucun effet contre celles causées par la N-méthyl-D,L-aspartate (NMDLA), la kaïnite ou la strychnine. Tant APTIOM que l'eslicarbazépine protègent la souris contre les crises d'épilepsie d'origine électrique, et contre la progression de l'embrassement lors du test de l'électrochoc maximal.

Pharmacocinétique

La biotransformation d'APTIOM s'effectue très rapidement dans toutes les espèces animales. L'eslicarbazépine est le principal métabolite retrouvé dans toutes les espèces ayant fait l'objet d'études (y compris l'humain), à l'exception du rat, chez lequel le principal métabolite est l'oxcarbazépine et les concentrations d'eslicarbazépine sont plus faibles que chez les autres espèces. Les différents profils métaboliques d'APTIOM particuliers à chaque espèce observés à la suite de l'administration par voie orale du médicament sont illustrés au tableau 9, ci-dessous.

Tableau 9. Profil métabolique à la suite de l'administration par voie orale d'APTIOM à diverses espèces

	% des fragments circulants qui correspondent à la substance mère et aux métabolites, après l'administration orale de SEP-0002093*			
	Acétate d'eslicarbazépine	Oxcarbazépine	Eslicarbazépine	(R)-licarbazépine
Humain	-	1 %	95 %	4 %
Singe rhésus	3 %	-	97 %	-
Chien	8 %	4 %	88 %	-
Lapin	-	7 %	93 %	< 1 %
Rat	-	86 %	13 %	1 %
Souris	-	25 %	74 %	< 1 %

N. D. = non détecté.

Études pharmacologiques précliniques sur l'innocuité

Les effets cardiovasculaires de l'acétate d'eslicarbazépine et de ses métabolites ont été évalués lors d'études *in vitro* et *in vivo*. *In vitro*, l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites ont inhibé la repolarisation du canal hERG dans des cellules mammaliennes transfectées à moins de 20 %, à la concentration maximale évaluée (100 µg/mL). Dans des fibres de Purkinje isolées de chien, l'acétate d'eslicarbazépine et ses métabolites, à 10 et à 100 µg/mL, ont entraîné un raccourcissement proportionnel à la concentration de la durée du potentiel d'action. On a interprété cette observation comme étant associée à l'inhibition des canaux sodiques cardiaques dans cet essai. L'administration par voie orale d'acétate d'eslicarbazépine à des chiens anesthésiés n'a eu aucun effet sur les paramètres cardiovasculaires. Chez des chiens conscients, une dose orale de 210 mg/kg a produit une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque, ainsi qu'un raccourcissement des espaces QT et QTc. On n'a observé aucune arythmie ni autre variation de la morphologie de l'ECG associées au traitement. Les concentrations plasmatiques les plus élevées d'eslicarbazépine observées lors des études *in vivo* sur des chiens étaient inférieures aux C_{max} cliniques observées chez les chiens anesthésiés et environ 50 % supérieures chez les chiens conscients.

Les essais de toxicologie menés sur des animaux n'ont mis à jour aucun effet de l'acétate d'eslicarbazépine sur le comportement qui laisserait envisager un risque de dépendance. On n'a observé aucun signe de comportement lié au sevrage chez les animaux du groupe qu'on avait laissé récupérer, à la suite de l'arrêt de l'administration de l'acétate d'eslicarbazépine. Une étude de discrimination menée sur des singes rhésus a révélé que des doses d'acétate d'eslicarbazépine allant jusqu'à 320 mg/kg entraînant des expositions générales à l'eslicarbazépine comparables à celles obtenues avec la dose maximale recommandée chez l'humain ne provoquaient pas d'effets subjectifs semblables à ceux de la benzodiazépine.

Lors d'une étude menée sur des souris mâles en vue d'évaluer les effets potentiels d'un arrêt brusque de l'administration, l'administration orale d'acétate d'eslicarbazépine à des doses de 250, 400 ou 600 mg/kg/jour pendant 21 jours n'a pas provoqué de signes évocateurs d'une dépendance physique aux doses de 250 et de 400 mg/kg/jour. À ces doses, l'exposition générale

maximale à l'eslicarbazépine selon l'aire sous la courbe (ASC) était inférieure à celle obtenue avec la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). Dans le groupe recevant 600 mg/kg/jour, des secousses musculaires, des tremblements et des spasmes ont été observés de façon peu fréquente au cours de la période de retrait. À cette dose, l'exposition maximale à l'eslicarbazépine était 30 % plus élevée que celle obtenue avec la DMRH.

TOXICOLOGIE

À la suite de son administration à des animaux, le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine en sa fraction active, l'eslicarbazépine, et en ses principaux métabolites, l'oxcarbazépine et la (R)-licarbazépine, varie d'une espèce étudiée à l'autre, et par rapport au profil observé chez l'humain. Chez toutes les espèces ayant fait l'objet d'études non cliniques, l'exposition relative à l'oxcarbazépine (en comparaison à l'eslicarbazépine) à la suite de l'administration d'acétate d'eslicarbazépine était plus élevée que chez l'humain, mais elle est demeurée un métabolite mineur chez le lapin et le chien. Cependant, l'oxcarbazépine est le principal métabolite chez le rat, alors que l'eslicarbazépine est le principal métabolite chez l'humain, la souris, le chien et le lapin (voir tableau 9 de la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'animal, Pharmacocinétique**). Ainsi, on considère que les résultats des études menées sur les rats ont une pertinence limitée, en ce qui a trait à l'évaluation de l'innocuité chez l'humain. Par conséquent, les études sur la cancérogénicité ont été confinées à la souris, et une série exhaustive d'essais de toxicologie a été menée sur des souris.

Études de toxicité portant sur une seule dose

Lors d'études de toxicité aiguë sur des souris et des rats à jeun, les signes cliniques évocateurs d'une toxicité neurologique étaient : hypoactivité (comportement apathique), démarche instable, incoordination, horripilation, extrémités froides et fermeture partielle des yeux, à des doses orales excédant 300 mg/kg, chez les deux espèces. Les études menées sont énumérées au tableau 10, ci-dessous.

Tableau 10. Résultats des études de toxicité aiguë portant sur une seule dose

Espèce/souche	Voie	Dose (mg/kg)	Dose max. sans effet léthal (mg/kg)	Observations notables
Souris/CD-1	p.o.	150, 300, 500	300	<u>150 et 300 mg/kg</u> : Aucune observation notable. <u>500 mg/kg</u> : Démarche anormale, comportement apathique, fermeture partielle des yeux et horripilation. 1 f. est morte. Tous les signes cliniques se sont résorbés et aucun autre signe lié au traitement n'a été observé à partir du 2 ^e jour.
Rat/S-D	p.o.	150, 300, 500	500	<u>150 et 300 mg/kg</u> : Aucune observation notable. <u>500 mg/kg</u> : Démarche anormale, comportement apathique, horripilation et extrémités froides. Ces signes se sont résorbés. Gain pondéral inférieur chez les m. Aucun autre signe lié au traitement n'a été observé à partir du 2 ^e jour.

p.o. : voie orale; m. : mâles; f. : femelle; h : heure; S-D : Sprague-Dawley.

Études de toxicité portant sur des doses répétées

La majorité des études de toxicité non cliniques ont été menées avec de l'acétate d'eslicarbazépine. Cependant, comme on le mentionne précédemment, l'oxcarbazépine était le principal métabolite de cette substance chez le rat (*in vivo*); afin de bien caractériser la toxicité potentielle de l'eslicarbazépine chez les rongeurs, on a également effectué des études de toxicité d'une durée de un et de trois mois sur des rats Wistar avec de l'eslicarbazépine comme substance à l'étude. Les résultats de ces études figurent au tableau 11. Toutefois, l'exposition générale à l'eslicarbazépine, à toutes les doses, était tout de même inférieure à la DMRH et inférieure à l'exposition à l'oxcarbazépine.

Les résultats détaillés des études de toxicité portant sur des doses répétées effectuées sur des souris, des rats et des chiens apparaissent au tableau 11, ci-dessous. Dans l'ensemble, les signes cliniques limitant la dose étaient similaires chez toutes les espèces, soit : hypoactivité (comportement apathique), démarche instable, incoordination, horripilation, tremblements et prostration, ainsi que réduction de la consommation d'aliments et du gain de poids corporel. Les effets neurologiques comprenaient également les convulsions observées chez la souris et le rat lors des études de pharmacologie sur l'innocuité, à toutes les doses chez les souris femelles lors de l'étude de cancérogénicité, et lors de l'étude menée sur des chiots décrite plus bas. Le foie était le principal organe cible chez la souris, le rat et le chien; on a observé une augmentation du poids du foie chez toutes les espèces et une hypertrophie hépatocellulaire (rongeurs) ou une raréfaction hépatocytaire (chien), en plus d'une hausse des taux sériques de protéines totales (rat), de cholestérol (rat et chien) et des triglycérides (chiens), ainsi que d'une augmentation du taux de protéines plasmatiques attribuable à une concentration accrue de l'albumine ou des globulines ou des deux. En outre, on a observé des signes hématologiques de diminution du nombre de globules rouges ou du taux d'hémoglobine (Hb) ou des deux chez le rat, ainsi qu'un

allongement systématique du temps de céphaline activé chez le chien. On n'a pas procédé à l'anatomopathologie clinique chez les souris. Les signes se sont généralement tous manifestés à des expositions générales de l'eslicarbazépine près de la DMRH ou inférieures à celle-ci.

Tableau 11. Résumé des résultats des études de toxicité portant sur des doses répétées

Espèce/souche (molécule étudiée)	Durée de l'étude	Gamme des doses (mg/kg/jour)	Observations notables (doses touchées)
Souris/CD-1 (acétate d'eslicarbazépine)	1 et 3 mois	De 150 à 650	<p><u>Effets sur le comportement (≥ 300 mg/kg)</u> : Comportement apathique, horripilation, démarche instable, respiration irrégulière, incoordination, posture voûtée, prostration, perte pondérale et tremblements.</p> <p><u>Foie (≥ 150 mg/kg)</u> : Augmentation du poids du foie et hypertrophie centrolobulaire.</p> <p><u>Reins (≥ 300 mg/kg)</u> : Augmentation du poids des reins chez les femelles.</p> <p><u>Rate (≥ 150 mg/kg)</u> : Augmentation du poids de la rate ou hématopoïèse extramédullaire ou les deux.</p> <p><u>Poids corporel (≥ 150 mg/kg)</u> : Gain pondéral chez les f.</p> <p><u>Morts (≥ 500 mg/kg)</u> : 4 f., 2 m.</p>
Rat/S-D (acétate d'eslicarbazépine)	2 semaines; 1, 3, et 6 mois	De 20 à 500	<p><u>Effets sur le comportement (≥ 75 mg/kg)</u> : Comportement apathique, horripilation, démarche instable, fermeture partielle des yeux, salivation, prostration, posture voûtée et surface corporelle froide.</p> <p><u>Foie (≥ 50 mg/kg)</u> : Augmentation du poids du foie et hypertrophie centrolobulaire. Ces effets ont été réversibles.</p> <p><u>Reins (≥ 20 mg/kg)</u> : Augmentation du poids des reins accompagnée de la formation de gouttes hyalines (mâles), urines colorées, polyurie, néphropathie.</p> <p><u>Surrénales (≥ 75 mg/kg)</u> : Augmentation du poids des surrénales.</p> <p><u>Thyroïde (≥ 20 mg/kg)</u> : Hypertrophie de l'épithélium folliculaire. Ces effets ont été réversibles.</p> <p><u>Système reproducteur (≥ 20 mg/kg)</u> : Ovaire – tissu interstitiel saillant et atrophie; hausse du poids de l'utérus (étude d'une durée de 6 mois).</p> <p><u>Caractéristiques chimiques du plasma (≥ 20 mg/kg)</u> : Augmentation des taux des protéines totales, de cholestérol et des globulines et diminution de l'AST. Légère hausse des taux de PhoA et d'ALT aux doses ≥ 75 mg/kg. Ces effets ont été réversibles (à l'exception des taux de cholestérol chez les m. à la dose de 250 mg/kg).</p> <p><u>Hématologie (≥ 20 mg/kg)</u> : Légère diminution du nombre de globules rouges et du taux d'Hb; hausse de la numération réticulocytaire. Les effets sur le nombre de globules rouges et le taux d'Hb ont été réversibles.</p> <p><u>Morts (500 mg/kg)</u> : 4 f.</p> <p>Exposition générale (< 500 mg/kg) : ASC_{0-24h} de l'eslicarbazépine $<$ celle de la DMRH.</p>

Espèce/souche (molécule étudiée)	Durée de l'étude	Gamme des doses (mg/kg/jour)	Observations notables (doses touchées)
Rat/Wistar (eslicarbazépine)	1 et 3 mois	De 25 à 2000	<p><u>Effets sur le comportement (≥ 100mg/kg)</u> : Hypoactivité, horripilation, démarche instable, fermeture partielle des yeux et salivation.</p> <p><u>Foie (≥ 75 mg/kg)</u> : Augmentation du poids du foie accompagnée d'hypertrophie centrolobulaire. Aux doses > 500 mg/kg, fréquence accrue d'hépatomégalies et de coloration assombrie du foie.</p> <p><u>Thyroïde (≥ 100 mg/kg)</u> : Hypertrophie de l'épithélium.</p> <p><u>Reins (≥ 100 mg/kg)</u> : Augmentation du poids des reins accompagnée d'une hausse de la formation de gouttes hyalines.</p> <p><u>Ovaires (≥ 500 mg/kg)</u> : Tissu interstitiel saillant et augmentation du corps jaune.</p> <p><u>Caractéristiques chimiques du plasma (≥ 100 mg/kg)</u> : Augmentation des taux de protéines totales, de cholestérol et de bilirubine.</p> <p><u>Morts (≥ 1000 mg/kg)</u> : 7 m., 11 f.</p> <p>Exposition générale (≤ 1000 mg/kg) : ASC_{0-24h} de l'eslicarbazépine < celle de la DMRH.</p>
Chien/beagle (acétate d'eslicarbazépine)	1 et 2 semaines; 1, 3, 6 et 12 mois	De 20 à 210	<p><u>Effets sur le comportement (≥ 80 mg/kg)</u> : Vomissements, démarche instable, comportement apathique, tremblements, rigidité musculaire, incoordination, mobilité restreinte, somnolence, léthargie et salivation.</p> <p><u>Foie (≥ 40 mg/kg)</u> : Augmentation du poids du foie accompagnée de raréfaction hépatocytaire.</p> <p><u>Vésicule biliaire (≥ 40 mg/kg)</u> : Augmentation de la vacuolisation épithéliale et infiltration de macrophages.</p> <p><u>Glandes salivaires (≥ 160 mg/kg)</u> : Diminution de la sécrétion séreuse dans l'étude d'une durée de 3 mois uniquement.</p> <p><u>Caractéristiques chimiques du sérum (≥ 40 mg/kg)</u> : Hausse des taux de cholestérol et de LDH.</p> <p><u>Hématologie (≥ 40 mg/kg)</u> : Prolongation du TCA.</p> <p><u>Morts (≥ 160 mg/kg)</u> : 1 m., 1 f. (étude d'une durée de 12 mois).</p> <p>Exposition générale (≤ 210 mg/kg) : ASC_{0-24h} de l'eslicarbazépine < celle de la dose maximale recommandée chez l'humain.</p>

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; Hb : hémoglobine; LDH : lactico-déshydrogénase; PhoA : phosphatase alcaline; TCA : temps de céphaline activé; S-D : Sprague-Dawley.

Génotoxicité

Lors des études de génotoxicité *in vitro*, l'acétate d'eslicarbazépine et son principal métabolite chez l'humain, l'eslicarbazépine, n'ont démontré aucun pouvoir mutagène lors d'épreuves bactériennes (test d'Ames) effectuées en l'absence et en la présence de systèmes d'activation métabolique hépatiques de rats et d'humains. L'acétate d'eslicarbazépine s'est révélé faiblement mutagène lors de l'épreuve de mutation sur des cellules de lymphome de souris L5178Y, avec et sans activation métabolique. L'acétate d'eslicarbazépine a eu un effet clastogène lors de l'épreuve cytogénétique sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), mais ni l'acétate d'eslicarbazépine ni l'eslicarbazépine n'ont eu d'effet clastogène lors d'une épreuve d'aberration chromosomique sur des lymphocytes de sang périphérique humain. *In vivo*, l'acétate d'eslicarbazépine n'a pas eu d'effet clastogène lors de l'épreuve du micronoyau sur moelle osseuse de souris et n'a pas entraîné la synthèse réparatrice de l'ADN (selon l'épreuve de synthèse non programmée de l'ADN) dans le foie de souris.

Pouvoir carcinogène

Lors d'une étude d'une durée de deux ans menée sur des souris, l'acétate d'eslicarbazépine a été administré par voie orale à des doses de 100, de 250 et de 600 mg/kg/jour. Ces doses équivalaient à 0,4, à 1,0 et à 2,3 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon le calcul en mg/m². On a observé une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires à des doses supérieures ou égales à 250 mg/kg/jour chez les mâles et à la dose de 600 mg/kg/jour chez les femelles.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Lors d'une étude de fertilité menée sur des souris, l'acétate d'eslicarbazépine a été administré par voie orale à des doses de 150, de 350 et de 650 mg/kg/jour. Ces doses équivalaient à 0,6, à 1,4 et à 2,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, selon le calcul en mg/m². On a observé des effets toxiques maternels et paternels aux doses de 350 et de 650 mg/kg/jour, respectivement. On a observé une diminution proportionnelle à la dose du nombre d'implantations et d'embryons vivants, à toutes les doses, et qui, en l'absence de dénombrements précis de corps jaunes, aurait pu être attribuable à une embryotoxicité ou à une insuffisance de la fertilité femelle ou mâle. Lors d'une étude menée sur des rats et portant sur des doses de 65, de 125 et de 250 mg/kg/jour (soit 0,5, 1,0 et 2,1 fois la DMRH, selon le calcul en mg/m²), on a observé un allongement des cycles œstraux, ainsi qu'une diminution de la fertilité, de la performance d'accouplement et des paramètres de la gestation (nombre de corps jaunes, implantations et nombre de fœtus vivants) à la dose de 250 mg/kg/jour, une dose toxique chez les mères. À 150 et à 350 mg/kg/jour chez la souris et à toutes les doses chez le rat, l'exposition générale (ASC) à l'eslicarbazépine aurait été inférieure à celle obtenue avec la DMRH.

Lorsque l'acétate d'eslicarbazépine a été administré par voie orale à raison de 150, de 350 et de 650 mg/kg/jour à des souris gravides durant l'organogenèse, la toxicité maternelle s'est produite à 350 et à 650 mg/kg/jour. La toxicité sur l'embryon et le fœtus (poids fœtal réduit) et l'incidence accrue d'anomalies squelettiques, notamment les malformations, étaient évidentes à la dose de 650 mg/kg/jour, et l'on a également observé une augmentation de l'incidence des malformations fœtales – possiblement associée au traitement – aux doses de 150 et de 350 mg/kg/jour. Un retard de croissance fœtale s'est produit avec les doses de 350 et de 650 mg/kg/jour. L'exposition plasmatique à l'eslicarbazépine (C_{\max} et ASC) à la dose de 150 mg/kg/jour était inférieure à celle obtenue avec la DMRH.

L'administration par voie orale d'acétate d'eslicarbazépine à raison de 40, de 160 et de 320 mg/kg/jour à des lapines gravides durant l'organogenèse a eu des effets toxiques sur les mères et a entraîné un retard de croissance fœtale et une augmentation de l'incidence des anomalies et variations squelettiques mineures aux doses égales ou supérieures à 160 mg/kg/jour. Ces observations pourraient refléter des retards du développement. La dose sans effet (40 mg/kg/jour) est inférieure à la DMRH, selon le calcul en mg/m², et l'exposition générale à l'eslicarbazépine, selon les valeurs de l'ASC_{0-24h}, était inférieure à celle obtenue avec la DMRH, à toutes les doses d'acétate d'eslicarbazépine. Après l'administration de 160 mg/kg/jour, la C_{\max} était légèrement supérieure à celle obtenue avec la DMRH; à 320 mg/kg/jour, la C_{\max} était le triple de celle obtenue avec la DMRH.

L'administration par voie orale d'acétate d'eslicarbazépine à des rates gravides, à raison de 65, de 125 et de 250 mg/kg/jour durant l'organogenèse, a eu des effets toxiques sur les mères aux doses égales ou supérieures à 125 mg/kg/jour et des effets mortels sur les embryons à toutes les doses, et a accru l'incidence des variations squelettiques aux doses égales ou supérieures à 125 mg/kg/jour et des retards de croissance fœtale à 250 mg/kg/jour. La plus faible dose ayant fait l'objet de l'étude (65 mg/kg/jour) est inférieure à la DMRH selon le calcul en mg/m^2 , et l'exposition générale à l'eslicarbazépine selon l'ASC de toutes les doses aurait été inférieure à celle obtenue avec la DMRH.

Lorsque des souris femelles ont reçu des doses de 150, de 350 et de 650 mg/kg/jour d'acétate d'eslicarbazépine par voie orale durant la période de l'organogenèse et toute la période d'allaitement, le gain pondéral jusqu'au sevrage était inférieur, et on a observé des retards du développement dans la progéniture des mères ayant reçu les doses intermédiaires et élevées, qui étaient toxiques pour les mères (approximativement 1,4 et 2,5 fois la DMRH, respectivement, selon le calcul en mg/m^2). L'exposition générale ($\text{ASC}_{0-24\text{h}}$) à l'eslicarbazépine chez les souris gravides, à des doses d'acétate d'eslicarbazépine allant jusqu'à 650 mg/kg/jour, était inférieure à celle obtenue avec la DMRH.

Lorsque des rates ont reçu des doses de 65, de 125 et de 250 mg/kg/jour d'acétate d'eslicarbazépine par voie orale durant la période de l'organogenèse et toute la période de l'allaitement, toutes les doses ont eu des effets toxiques sur les mères. À la dose la plus élevée, on a observé un indice de naissances vivantes et un taux de survie de la progéniture inférieurs. On a également observé des gains de poids corporel inférieurs et des retards du comportement dans la progéniture dont les mères avaient reçu les doses intermédiaires ou élevées (approximativement 1,0 et 2,1 fois la DMRH, respectivement, selon le calcul en mg/m^2). On s'attend à ce que l'exposition générale à l'eslicarbazépine soit inférieure à celle obtenue avec la DMRH, à toutes les doses d'acétate d'eslicarbazépine.

Aucune étude clinique évaluant l'effet de l'acétate d'eslicarbazépine chez la femme enceinte n'a été effectuée. L'acétate d'eslicarbazépine ne doit être administré à une femme enceinte que si les bienfaits possibles justifient les risques pour le fœtus.

Lors d'une étude menée sur des chiots auxquels on a administré de l'acétate d'eslicarbazépine à raison de 40, de 80 et de 160 mg/kg/jour par voie orale, pendant 10 mois à partir du 21^e jour après leur naissance, les cas d'hypocellularité médullaire et de déplétion des tissus lymphoïdes observés à toutes les doses chez les animaux morts et ceux sacrifiés alors qu'ils étaient moribonds ont été considérés comme une preuve possible d'immunotoxicité. On a jugé que les convulsions observées à la dose élevée étaient associées au traitement, alors qu'un lien entre le traitement et les convulsions observées à la fin de l'étude chez un animal recevant la faible dose a été considéré équivoque, car elles se sont produites plus d'un jour après l'administration de la dernière dose (par rapport à 0,5 à 3,5 heures après l'administration de la dose de 160 mg/kg/jour) et qu'aucune convulsion ne s'est produite avec la dose moyenne. On a observé des effets indésirables sur la croissance osseuse (réduction de la densité et du contenu minéral osseux) chez des femelles, à toutes les doses, à la fin de la période d'administration, mais pas au terme de la période de rétablissement de deux mois. Aucune de ces manifestations n'a été signalée chez de

jeunes chiens adultes auxquels on a administré de l'acétate d'eslicarbazépine pendant des périodes allant jusqu'à 12 mois. On n'a déterminé aucune dose sans effets indésirables chez les chiots, et l'exposition à l'eslicarbazépine définie en fonction de l' ASC_{0-24h} était inférieure à celle obtenue avec la DMRH, à toutes les doses d'acétate d'eslicarbazépine mises à l'essai.

Une étude distincte a été réalisée chez des chiots afin d'évaluer les effets indésirables possibles sur le système immunitaire. L'acétate d'eslicarbazépine (10, 40 et 80 mg/kg/jour) a été administré par voie orale à des chiots durant 17 semaines à partir de l'âge de 21 jours. Aucun effet sur le système immunitaire n'a été observé.

RÉFÉRENCES

Almeida L et Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA-2093). *Neurotherapeutics*. Janvier 2007, 4:88-96.

Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L et Soares da Silva P. Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy in Adult Patients with Partial Epilepsy [étude 2093-302]. *Epilepsy Research*. Mai 2010, 89 (2-3): 278-285.

Elger C, Bialer M, Cramer JA, Maia J, Almeida L et Soares Da Silva P. Eslicarbazepine Acetate: A Double-Blind, Add-on, Placebo-Controlled Exploratory Trial in Adult Patients with Partial-Onset Seizures [étude 2093-201]. *Epilepsia*. Mars 2007, 48 (3): 497-504.

Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L et Soares-Da-Silva P. Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Treatment in Adults with Refractory Partial-Onset Seizures: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase III Study [étude 2093-301]. *Epilepsia*. 2009, 50 (3): 454-463.

Halasz P, Cramer JA, Hodoba D, Czlonkowska A, Guekht A, Maia J, Elger C, Almeida L et Soares da Silva P. Long-Term Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate: Results of a 1- Year Open-Label Extension Study [étude 2093-301] in Partial-Onset Seizures in Adults with Epilepsy. *Epilepsia*. Octobre 2010, 51 (10): 1963-1969.

Milovan D, Almeida L, Romach MK, Nunes T, Rocha JF, Sokowloska M, Sellers EM et Soares da Silva P. Effect of Eslicarbazepine Acetate and Oxcarbazepine on Cognition and Psychomotor Function in Healthy Volunteers. *Epilepsy & Behavior*. Août 2010, 18 (4): 366-373.

Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, Elger C, Keller B, Loffler K, Rocha JF, and Soares da Silva P. Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate versus Controlled-release Carbamazepine Monotherapy in Newly Diagnosed Epilepsy: A Phase III Double-blind, Randomized, Parallel-group, Multicenter Study. *Epilepsia*. 2018, 00:1-13.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CE FEUILLET POUR UN USAGE SÛR ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{PR} **APTIOM**^{MD}

Comprimés d'acétate d'eslicarbazépine

Veillez lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre **APTIOM** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce feuillet étant un résumé, il ne donne pas toute l'information connue au sujet du médicament. Parlez à votre médecin si vous avez des questions au sujet de votre maladie et de votre traitement et pour savoir si de nouveaux renseignements ont été publiés concernant **APTIOM**.

À quoi sert **APTIOM**?

APTIOM (acétate d'eslicarbazépine) est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter les crises d'épilepsie partielles. **APTIOM** peut être administré seul ou en association avec d'autres antiépileptiques à des adultes. **APTIOM** peut être administré en association avec d'autres antiépileptiques à des enfants âgés de plus de 6 ans.

Comment **APTIOM** agit-il?

APTIOM agit dans le cerveau pour bloquer l'activité épileptique. Le mode d'action exact d'**APTIOM** dans le traitement des crises d'épilepsie partielles est inconnu.

Quels sont les ingrédients d'**APTIOM**?

Ingrédients médicinaux : acétate d'eslicarbazépine

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et povidone

APTIOM est offert aux concentrations suivantes :

Comprimés à 200 mg, à 400 mg, à 600 mg et à 800 mg

Ne prenez pas **APTIOM** si :

- vous êtes allergique à la substance active (acétate d'eslicarbazépine), à d'autres dérivés des carboxamides (p. ex. la carbamazépine ou l'oxcarbazépine, autres médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie) ou à l'un des autres ingrédients d'**APTIOM**.
- vous souffrez d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculoventriculaire de second ou de troisième degré).

Pour suivre votre traitement correctement et éviter d'avoir des effets secondaires, parlez à votre médecin avant de prendre **APTIOM**. Informez-le de toute maladie ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, par exemple :

- si vous prenez un médicament susceptible d'entraîner une anomalie du rythme cardiaque. Informez votre médecin de tous les produits de santé que vous prenez afin de vous assurer que ce n'est pas votre cas.

- si vous présentez une maladie appelée « allongement de l'intervalle PR » (bloc cardiaque).
- si vous avez des problèmes de reins, car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose.
- si vous avez des problèmes de foie.
- si vous avez des problèmes de sang.
- si vous souffrez de crises convulsives débutant par une décharge électrique diffuse touchant les deux côtés du cerveau.
- si vous souffrez d'une grave maladie du cœur, comme un trouble du rythme cardiaque, l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque.
- si vous éprouvez des problèmes avec votre stimulateur cardiaque.
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Vous ne devez prendre APTIOM pendant la grossesse que si votre médecin vous l'a prescrit.
 - Si vous devenez enceinte durant votre traitement par APTIOM, informez-en votre médecin, qui vous invitera à vous inscrire au registre nord-américain des grossesses sous traitement antiépileptique. Ce registre permet de compiler des données sur les risques possibles des médicaments antiépileptiques chez les femmes enceintes. Vous pouvez vous inscrire au registre en appelant au 1-888-233-2334. On trouve également des renseignements sur ce registre à l'adresse : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.
- si vous allaitez ou envisagez d'allaiter votre enfant. N'allaiter pas pendant que vous prenez APTIOM, car cela pourrait considérablement nuire à votre enfant.
- si vous prenez la pilule contraceptive ou un autre contraceptif hormonal, car APTIOM peut les rendre moins efficaces. Il est par conséquent recommandé d'utiliser d'autres formes de contraception sûres et efficaces pendant tout le traitement par APTIOM et jusqu'à la fin de votre cycle menstruel en cours, une fois le traitement terminé.
- si vous prenez des médicaments qui abaissent le taux de sodium dans votre sang, p. ex. des diurétiques.
- si vous prenez un médicament de la classe des « statines » pour abaisser votre taux de cholestérol.
- si vous avez eu une réaction allergique grave lors de la prise de carbamazépine ou d'oxcarbazépine, auquel cas vous ne devez pas prendre APTIOM.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

- Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques ont eu des pensées d'automutilation ou suicidaires. Si vous avez de telles pensées pendant votre traitement par APTIOM, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- APTIOM peut entraîner des troubles visuels, comme une vision double ou floue. Si vous éprouvez des troubles de la vision pendant votre traitement par APTIOM, informez-en votre médecin.
- APTIOM peut occasionner des étourdissements ou de la somnolence et des troubles de la coordination. Si cela se produit, vous ne devez pas conduire de véhicule et ni utiliser des outils ou des machines. La prise d'APTIOM dicte une prudence toute particulière afin d'éviter les chutes accidentelles. Agissez avec prudence jusqu'à ce que vous connaissiez les effets que pourrait avoir votre médicament.

- APTIOM peut provoquer une baisse du taux de sodium dans le sang, en particulier si vous prenez d'autres médicaments également susceptibles d'abaisser le taux de sodium dans le sang. Votre médecin pourra surveiller votre taux sanguin de sodium, en particulier si vous présentez les symptômes suivants :
 - Nausées ou vomissements
 - Sensation de malaise ou de fatigue
 - Céphalées
 - Manque d'énergie (sensation de léthargie)
 - Sensation de confusion, d'agacement et/ou de manque de vivacité
 - Faiblesse ou spasmes musculaires
 - Augmentation de la fréquence ou de l'intensité des crises épileptiques
- On a signalé des cas de troubles osseux, y compris l'ostéopénie, l'ostéoporose (amaigrissement des os) et des fractures, chez des patients prenant un traitement de longue durée par APTIOM.
- APTIOM peut causer une réduction de l'activité de la thyroïde. Votre médecin pourrait surveiller votre taux d'hormones thyroïdiennes pendant que vous prenez APTIOM.

Indiquez à votre médecin tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse d'autres médicaments, de vitamines, de minéraux, de suppléments ou de produits médicinaux.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APTIOM :

- Contraceptifs hormonaux ou oraux
- Autres antiépileptiques, tels que la carbamazépine, l'oxacarbazépine, la phénytoïne et le phénobarbital
- Médicaments prescrits pour abaisser le cholestérol (« statines »)
- Médicaments utilisés pour traiter une maladie cardiaque, tels que les bêtabloquants (p. ex. le propranolol) et les antiarythmiques (p. ex. l'amiodarone, le vérapamil).

Comment prendre APTIOM :

- Prenez APTIOM une fois par jour, à peu près à la même heure tous les jours, à moins d'indications contraires de la part de votre médecin. Le fait de prendre APTIOM au même moment chaque jour vous permettra de mieux contrôler vos crises convulsives. Il vous sera aussi plus facile de vous souvenir de prendre votre médicament.
- **Ne cessez pas de prendre APTIOM sans en parler d'abord à votre médecin.** L'arrêt soudain du traitement par APTIOM peut causer de graves problèmes, notamment des crises épileptiques qui n'en finissent plus. Votre médecin décidera de la durée de votre traitement par APTIOM. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par APTIOM, il en diminuera la dose progressivement.
- Les comprimés APTIOM peuvent être pris avec ou sans nourriture ainsi qu'entiers ou broyés. Il y a plusieurs façons de broyer un comprimé. On peut par exemple utiliser un mortier et un pilon ou un broyeur acheté dans le commerce. Si vous ne savez pas comment broyer vos comprimés, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien. Une fois broyé, saupoudrez la poudre et les miettes obtenues sur de la compote de pommes ou un autre aliment mou et consommez le tout en moins de 10 minutes, avec un verre d'eau. Il ne faut pas conserver le mélange aliment-médicament pour un usage futur.

Dose habituelle :

- Si vous êtes aux prises avec des problèmes rénaux modérés ou graves, vous recevrez une faible dose d'APTIOM.
- Si vous êtes aux prises avec des problèmes hépatiques légers ou modérés, vous recevrez la dose usuelle d'APTIOM. APTIOM n'est pas recommandé chez les patients atteints de problèmes hépatiques graves.
- Pour les personnes âgées de 65 ans ou plus, la dose maximale recommandée est de 1200 mg par jour.

Si vous prenez APTIOM seul (adultes seulement) :

La dose de départ usuelle d'APTIOM est de 400 mg une fois par jour. Elle sera augmentée à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. Selon votre réponse à APTIOM, il est possible que votre dose soit augmentée jusqu'à 1200 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, les symptômes sont maîtrisés avec une dose d'APTIOM de 800 à 1200 mg une fois par jour. La dose maximale est de 1600 mg, une fois par jour.

Si vous prenez APTIOM en association avec d'autres antiépileptiques :**Adultes et enfants dont le poids corporel est de 40 kg ou plus**

La dose de départ usuelle d'APTIOM est de 400 mg une fois par jour. Elle sera augmentée à 800 mg après une ou deux semaines. Selon votre réponse à APTIOM, il est possible que votre dose soit augmentée jusqu'à une dose maximale de 1200 mg une fois par jour.

Enfants âgés de plus de 6 ans

La dose de départ usuelle d'APTIOM est calculée selon le poids. La dose de départ recommandée est de 10 mg par kilogramme de poids corporel par jour, prise une fois par jour. La dose sera augmentée toutes les semaines ou toutes les deux semaines, jusqu'à 30 mg par kilogramme de poids corporel par jour. La modification de la dose sera faite en fonction de votre poids et de votre réponse à APTIOM. La dose maximale est de 1200 mg, une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris plus d'APTIOM que vous n'auriez dû, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez, sauf si c'est presque le temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, attendez l'heure habituelle de votre prochaine dose d'APTIOM.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APTIOM?

Les symptômes énumérés ci-dessous ne sont pas tous les effets secondaires qu'il est possible de présenter lorsqu'on prend APTIOM. Si vous avez un effet secondaire qui ne figure pas la liste, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Veuillez aussi lire la section intitulée Mises en garde et précautions.

Voici les effets secondaires les plus fréquents associés à la prise d'APTIOM :

- Étourdissements
- Somnolence
- Maux de tête
- Nausées
- Vision double ou floue
- Vomissements
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Problèmes de coordination
- Tremblements

Effets secondaires graves et directives				
Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	Réactions cutanées graves (toute combinaison d'éruption cutanée qui démange, de rougeur, de cloques et de desquamation de la peau (peau qui pèle) et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux)			X
	Réactions allergiques graves (symptômes possibles comprenant enflure du visage, de la gorge, des mains, des pieds, des chevilles ou de la partie inférieure des jambes).			X

Rares	Pensées suicidaires ou d'automutilation		X	
	Réactions allergiques (symptômes possibles : gonflement de la face, des yeux, des lèvres ou de la langue, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée)			X
	Diminution du nombre de globules rouges et blancs (symptômes possibles : fatigue, essoufflement à l'effort, pâleur, maux de tête, frissons, étourdissements, infections fréquentes accompagnées de fièvre, mal de gorge, ulcères dans la bouche)		X	
	Diminution du nombre de plaquettes sanguines (symptômes possibles : tendance à saigner ou à faire des bleus plus facilement que d'ordinaire, saignements du nez, plaques rougeâtres ou violacées ou taches inexplicables sur la peau)		X	

Peu fréquents	Arythmie cardiaque (symptômes possibles : pouls irrégulier, lent ou rapide, étourdissements, évanouissement, palpitations, essoufflement)		X	
	Troubles du foie (symptômes possibles : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, nausées ou vomissements, perte d'appétit, douleur gastrique, urine foncée, etc.)		X	
Fréquents	Faible taux sanguin de sodium (symptômes possibles : manque d'énergie, confusion, contractions musculaires ou convulsions)		X	
	Troubles du système nerveux (symptômes possibles : étourdissements, troubles de la marche ou de la coordination, somnolence et sensation de fatigue, difficulté à se concentrer, troubles de la vision, etc.)		X	

	Réaction allergique accompagnée de fièvre, d'une éruption cutanée et de ganglions enflés, pouvant être les signes et symptômes d'une maladie touchant un autre organe, tel le foie			X
--	--	--	--	---

Si vous présentez des symptômes incommodants ou des effets secondaires non mentionnés dans la liste ou qui s'aggravent au point de nuire à vos activités quotidiennes, communiquez avec votre médecin.

Déclaration d'effets secondaires

Vous pouvez contribuer à améliorer l'usage sécuritaire des produits de santé par la population canadienne en signalant tout effet secondaire grave ou non prévisible à Santé Canada. Votre déclaration peut permettre de désigner de nouveaux effets secondaires et de modifier les renseignements sur l'innocuité du produit.

Il y a trois façons de signaler des effets secondaires :

- En ligne, à l'adresse [MedEffet \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html)
- Par téléphone (sans frais) au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration du programme Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur (sans frais) au 1-866-678-6789
 - par courriel au
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

On peut trouver des étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration de Canada Vigilance à l'adresse [MedEffet](#).

REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver à la température de la pièce (15 à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour plus d'information au sujet d'APTIOM :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie complète d'APTIOM, préparée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet des renseignements pour le consommateur, en vous rendant sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) ou sur celui du fabricant (<http://www.sunovion.ca>) ou en téléphonant au 1-866-260-6291

Ce feuillet a été préparé par Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 11 septembre 2018