Tegretol

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tegretol 200 mg, comprimés
Tegretol CR 200 mg, comprimés à libération modifiée
Tegretol CR 400 mg, comprimés à libération modifiée
Tegretol 2%, sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tegretol 200 mg, comprimés : Chaque comprimé contient 200 mg de carbamazépine.
Tegretol CR 200 mg, comprimés à libération modifiée : Chaque comprimé contient 200 mg de carbamazépine.
Tegretol CR 400 mg, comprimés à libération modifiée : Chaque comprimé contient 400 mg de carbamazépine.
Tegretol 2%, sirop : 5 ml (= 1 cuillère-mesure) de sirop contiennent 100 mg de carbamazépine.

Excipients à effet notoire :
Tegretol CR 200 mg, comprimés à libération modifiée : hydroxystéarate de macrogolglycérol 0,22 mg
Tegretol CR 400 mg, comprimés à libération modifiée : hydroxystéarate de macrogolglycérol 0,44 mg
Tegretol 2%, sirop : propylèneglycol 25 mg par chaque ml, parahydroxybenzoate de méthyle 1,2 mg par chaque ml, parahydroxybenzoate de propyle 0,3 mg par chaque ml et sorbitol 175 mg par chaque ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés
Comprimés à libération modifiée (CR = Controlled Release)
Sirop

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- ***Epilepsie***

- Crises partielles à séméiologie complexe ou élémentaire (avec ou sans perte de conscience), avec ou sans généralisation secondaire.
- Crises tonico-cloniques généralisées.
- Formes mixtes de ces crises.

Tegretol se prête aussi bien à une monothérapie qu'à un traitement combiné.
Tegretol n'est généralement pas actif sur les absences (petit mal) ni sur les crises myocloniques (cf. Précautions particulières).

- ***Névralgie du trijumeau***, essentielle ou consécutive à une sclérose en plaques (soit typique, soit atypique).
- ***Névralgie idiopathique du glosso-pharyngien.***
- ***Prévention de la psychose maniaco-dépressive*** en cas d'intolérance ou de réponse insuffisante au lithium.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant de décider de commencer le traitement, les patients d'origine chinoise Han et thaïlandaise doivent, chaque fois que c'est possible, faire l'objet d'une recherche du HLA-B*1502, cet allèle prédisant fortement le risque de SSJ sévère associé à la carbamazépine (Voir information concernant les tests génétiques et les réactions cutanées à la rubrique 4.4).

Epilepsie
Dans la mesure du possible, Tegretol sera prescrit en monothérapie.
Dans le traitement de l'épilepsie, la dose de carbamazépine doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient afin d'obtenir un contrôle adéquat des crises épileptiques : cela nécessite généralement des concentrations plasmatiques totales de carbamazépine d'environ 4 à 12 microgrammes/ml (17 à 50 micromoles/litre).
Le traitement doit débuter avec une dose quotidienne faible, qui sera ensuite lentement augmentée jusqu'à obtention d'un effet optimal.
La détermination des taux plasmatiques peut s'avérer utile pour déterminer la posologie optimale (voir rubrique 4.4).
Etant donné que l'on ajoute Tegretol à une médication antiépileptique existante, il est conseillé de le faire progressivement et de maintenir ou d'adapter la posologie aux besoins en antiépileptiques (voir rubrique 4.5).

Adultes
Commencer par 100 à 200 mg 1 ou 2 fois par jour ; ensuite, augmenter lentement la posologie (de 200 mg tous les 2 jours) jusqu'à obtenir la réponse optimale, habituellement avec 400 mg 2 à 3 fois par jour.
Certains patients peuvent nécessiter des doses journalières de 1 600 mg et même de 2 000 mg.
Lors d'utilisation de Tegretol CR (Controlled Release), la dose journalière est répartie en 2 prises. Cela signifie, pour une dose journalière de :

200 mg :	2 fois par jour 1/2 comprimé à 200 mg
400 mg :	2 fois par jour 1 comprimé à 200 mg
600 mg :	2 fois par jour 1 1/2 comprimé à 200 mg
800 mg :	2 fois par jour 1 comprimé à 400 mg
1 200 mg :	2 fois par jour 1 1/2 comprimé à 400 mg
1 600 mg :	2 fois par jour 2 comprimés à 400 mg

Population pédiatrique, enfants et adolescents
Chez les enfants jusqu'à l'âge de 4 ans, la dose initiale est de 20 à 60 mg par jour, à augmenter tous les deux jours de 20 à 60 mg ; chez les enfants âgés de plus de 4 ans, commencer par 100 mg par jour, à augmenter de 100 mg chaque semaine.
La dose d'entretien est de 10 à 20 mg par kg de poids corporel et par jour, répartis en 2 à 3 prises, c'est-à-dire :

jusqu'à 1 an	100 - 200 mg par jour (= 1 à 2 cuillères-mesures de sirop)
de 1 à 5 ans	200 - 400 mg par jour (= 2 x 1 à 2 cuillères-mesures de sirop)
de 6 à 10 ans	400 - 600 mg par jour (= 2 à 3 x 2 cuillères-mesures de sirop)
de 11 à 15 ans	600 - 1 000 mg par jour (= 3 x 2 à 3 cuillères-mesures de sirop)
>15 ans	800 - 1 200 mg par jour (même dose que pour les adultes)

Dose maximale recommandée :

jusqu'à l'âge de 6 ans	35 mg/kg/jour
de 6 à 15 ans	1 000 mg/jour
> 15 ans	1 200 mg/jour

Insuffisance rénale / insuffisance hépatique
Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Névralgie du trijumeau et névralgie essentielle du glosso-pharyngien
Adultes
La dose initiale est de 200 à 400 mg par jour, en deux prises (Tegretol comprimés ou Tegretol sirop). Augmenter progressivement la dose jusqu'à ce que la douleur ait disparu (en général avec 200 mg 3 à 4 fois par jour). Ensuite, réduire progressivement la posologie jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien la plus basse possible.
La dose maximale recommandée est de 1 200 mg/jour. Lorsque la douleur est soulagée, l'arrêt progressif du traitement doit être réalisé, jusqu'à la

survenue d'une nouvelle crise.

Personnes âgées (65 ans et plus)
Chez les patients âgés, la posologie de Tegretol doit être déterminée avec prudence, du fait des interactions médicamenteuses et d'une modification possible de la pharmacocinétique des médicaments antiépileptiques.
Chez les patients âgés et les patients sensibles, une dose initiale de 100 mg 2 fois par jour est recommandée.
La dose maximale recommandée est de 1 200 mg/jour. Lorsque la douleur est soulagée, l'arrêt progressif du traitement doit être réalisé, jusqu'à la survenue d'une nouvelle crise.

Insuffisance rénale / insuffisance hépatique
Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Manie et traitement prophylactique des affections maniaco-dépressives (bipolaires)
Adultes
La dose journalière peut varier entre 400 et 1 600 mg ; la dose journalière habituelle est de 400 à 600 mg, répartie en 2 à 3 prises. Lors d'utilisation de Tegretol CR (Controlled Release), la dose journalière est limitée à 2 prises.
Dans le traitement de la manie aiguë, la dose journalière doit être augmentée rapidement, tandis que pour la prophylaxie des affections bipolaires, de faibles augmentations de la dose sont conseillées, afin d'obtenir une tolérance optimale.

Insuffisance rénale / insuffisance hépatique
Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Mode d'administration
Les comprimés de Tegretol et de Tegretol CR (Controlled Release) peuvent être pris pendant, après ou entre les repas, avec un peu de liquide.
Les comprimés de Tegretol CR doivent être avalés sans être mâchés, mais ils peuvent cependant être préalablement coupés en deux moitiés.
Compte tenu de la libération lente et contrôlée de la substance active à partir des comprimés de Tegretol CR, ceux-ci sont destinés à être administrés selon un schéma comportant deux prises quotidiennes.
L'expérience clinique montre que lorsqu'on passe des comprimés conventionnels de Tegretol à ceux de Tegretol CR, la dose journalière doit parfois être augmentée.
L'utilisation de Tegretol CR (Controlled Release) doit se limiter au traitement de l'épilepsie et de la manie.
On accordera la préférence à l'utilisation de Tegretol CR (Controlled Release), parce que cette forme galénique permet d'éviter les pics responsables de phénomènes d'intolérance ; on obtient aussi une meilleure compliance.
La posologie doit être adaptée individuellement.

Le sirop Tegretol, à agiter avant l'emploi, peut être pris pendant, après ou entre les repas. Le sirop (1 cuillère-mesure = 5 ml = 100 mg ; 1/2 cuillère-mesure = 2,5 ml = 50 mg) est particulièrement indiqué pour les patients qui ont des difficultés à avaler les comprimés ou pour lesquels la dose initiale doit être adaptée de manière précise.
Etant donné qu'avec Tegretol sirop, on obtient des pics plus élevés qu'avec la même dose administrée sous forme de comprimés, il est recommandé de commencer le traitement avec des doses plus faibles et de les augmenter progressivement de manière à éviter les effets indésirables.
Lors du passage des comprimés au sirop, on doit administrer la même quantité de médicament en mg/jour, mais à doses plus faibles et plus fréquentes (par ex., trois fois par jour pour le sirop au lieu de deux fois par jour pour les comprimés).
Tegretol sirop ne contient pas de sucre.

Le traitement par Tegretol ne peut être interrompu brusquement, parce qu'on considère d'une manière générale qu'une interruption brutale d'un traitement médicamenteux antiépileptique entraîne une aggravation des crises épileptiques et peut mener à un état de mal épileptique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à des substances structurellement apparentées (par ex., les antidépresseurs tricycliques) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire (tous les stades).
- Patients avec antécédents de dépression de la moelle osseuse.
- Patients avec antécédents de porphyrie hépatique (par ex., porphyrie aiguë intermittente, porphyrie mixte, porphyrie cutanée tardive).
- L'utilisation de Tegretol en combinaison avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Le Tegretol sirop ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés de moins de 4 semaines pour les bébés nés à terme (ou de moins de 44 semaines post-menstruelles pour les prématurés), sauf si aucune autre option de traitement n'est disponible et que le bénéfice attendu l'emporte sur les risques, en tenant compte également des risques associés aux excipients (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tegretol ne peut être administré que sous contrôle médical. Tegretol ne peut être prescrit qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfices/risque et sous contrôle strict chez des patients présentant des antécédents de lésions cardiaques, hépatiques ou rénales, des réactions

hématologiques indésirables à d'autres médicaments, ou chez lesquels des cures de Tegretol ont été interrompues.

Effets hématologiques
On a rapporté des cas d'anémie aplasique et d'agranulocytose en relation avec l'utilisation de Tegretol. Etant donné l'incidence très faible de ces affections, il est cependant difficile d'évaluer le risque potentiel induit par Tegretol. Le risque général dans une population non traitée a été estimé à environ 4,7 cas par million et par an pour l'agranulocytose et à 2,0 cas par million et par an pour l'anémie aplasique.
Une diminution transitoire ou persistante du nombre de thrombocytes ou de globules blancs se manifeste de temps à autre ou fréquemment lors de l'utilisation de Tegretol. Ces effets sont cependant de nature passagère dans la majorité des cas, et il est peu probable qu'ils soient le signe du développement d'une anémie aplasique ou d'une agranulocytose. Néanmoins, il convient de réaliser des numérations sanguines complètes, y compris les thrombocytes et si possible les réticulocytes et le fer sérique, avant un traitement par Tegretol, et de manière périodique par la suite.
Si le nombre de thrombocytes ou de leucocytes reste bas ou diminue pendant le traitement, le patient et son hémogramme doivent être surveillés de très près. L'administration de Tegretol doit être arrêtée dès les premiers symptômes importants d'aplasie médullaire.
Le patient doit être informé des signes et symptômes toxiques précoces révélateurs d'un éventuel problème hématologique ainsi que des symptômes des réactions dermatologiques ou hépatiques. S'il se produit des réactions telles que fièvre, mal de gorge, rash cutané, ulcération buccale, ecchymose apparaissant facilement, pétéchies ou purpura, il faut conseiller au patient de consulter immédiatement son médecin.

Réactions dermatologiques sévères
Des réactions cutanées graves et potentiellement létales, un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET; également connue sous le nom de syndrome de Lyell), ont été rapportées avec l'utilisation de Tegretol. On estime que ces réactions se produisent chez 1 à 6 nouveaux utilisateurs sur 10 000 dans les pays dont les populations sont à prédominance caucasienne, mais on estime que, dans certains pays asiatiques, le risque est environ 10 fois plus élevé.
Il y a de plus en plus de preuve du rôle de différents allèles du HLA dans la prédisposition des patients à présenter des effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.2).
Pour les patients présentant des réactions dermatologiques sévères, une hospitalisation peut être nécessaire, étant donné que ces affections peuvent menacer le pronostic vital du patient et peuvent s'avérer fatales.
Les patients doivent être informés des signes et symptômes, et doivent être surveillés de près sur le plan des réactions cutanées.
C'est pendant les premiers mois de traitement que le risque de survenue d'un SSJ ou d'une NET est le plus élevé.
En cas de survenue de symptômes ou signes de SSJ ou de NET (p. ex. une éruption cutanée évolutive souvent accompagnée de bulles ou de lésions muqueuses), il faut arrêter immédiatement le traitement par Tegretol et envisager un traitement alternatif. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.
Si le patient a développé un SSJ ou une NET avec l'utilisation de Tegretol, Tegretol ne doit être réinstauré chez ce patient à aucun moment.

Allèle HLA-B*1502 - dans les populations chinoise Han, thaïlandaise et asiatiques autres
Des études rétrospectives menées chez des patients d'origine chinoise Han et thaïlandaise ont mis en évidence une corrélation étroite entre les réactions cutanées de type SSJ/NET associées à la carbamazépine et la présence chez ces patients de l'allèle HLA-B*1502 de l'antigène leucocytaire humain. La fréquence de l'allèle HLA-B*1502 est d'environ 10 % dans les populations chinoises Han et thaïlandaises. Dans certains pays d'Asie (par ex., Taiwan, la Malaisie et les Philippines), où il y a une plus forte fréquence de l'allèle HLA-B*1502 dans la population, on a rapporté des pourcentages plus élevés de SSJ (rares plutôt que très rares).
Certaines données suggèrent un risque accru de NET/SSJ graves associés à la carbamazépine dans d'autres populations asiatiques. En raison de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par ex., plus de 15 % aux Philippines et en Malaisie), on peut envisager de tester génétiquement les populations à risque pour la présence de HLA-B*1502.
La prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable chez les personnes d'ascendance européenne, chez différentes populations autochtones africaines et latino-américaines d'Amérique du Nord et du Sud, chez les Américains originaires d'Amérique Latine, du Portugal ou de l'Espagne, ainsi que chez les Japonais et les Coréens (< 1 %).
Les fréquences alléliques citées ici représentent le pourcentage de chromosomes porteurs de l'allèle d'intérêt dans la population spécifiée. Ceci signifie que le pourcentage des patients porteurs d'une copie de l'allèle sur au moins un de leur deux chromosomes (c'est-à-dire la « fréquence des porteurs ») est presque deux fois plus élevé que la fréquence allélique. Ainsi, le pourcentage des patients potentiellement à risque est presque le double de la fréquence de l'allèle.
Avant de débuter un traitement par Tegretol, il faut envisager un contrôle de la présence de l'allèle HLA-B*1502 chez les patients ayant des ancêtres originaires d'une population à risque génétique (voir rubrique 4.2). Il faut éviter d'utiliser Tegretol chez les patients contrôlés qui ont été trouvés positifs pour le HLA-B*1502, à moins que les bénéfices ne l'emportent très nettement sur les risques. Le HLA-B*1502 peut être un facteur de risque pour le développement du SSJ/NET chez les patients chinois qui prennent d'autres antiépileptiques (AE) qui sont associés au SSJ/NET. Il faut dès lors être attentif pour éviter l'utilisation d'autres médicaments qui sont associés au SSJ/NET chez des patients HLA-B*1502 positifs, lorsque des traitements alternatifs sont également acceptables sous d'autres égards. Un dépistage est généralement déconseillé chez les patients appartenant à des populations dans lesquelles la prévalence de HLA-B*1502 est faible. D'une manière générale, un dépistage est déconseillé pour les utilisateurs actuels de Tegretol, étant donné le fait que le risque de SSJ/NET est surtout limité aux premiers mois du traitement, indépendamment du statut en matière de HLA-B*1502.

L'identification des individus porteurs de l'allèle HLA-B*1502 et le fait d'éviter le traitement par la carbamazépine chez ces personnes permettent de réduire l'incidence du SSJ/NET induite par la carbamazépine.

Allèle HLA-A*3101 – populations japonaises et d'ascendance européenne
Certaines données suggèrent que le HLA-A*3101 est associé à une augmentation du risque de réactions médicamenteuses cutanées indésirables induites par la carbamazépine, notamment de SSJ, de NET, de syndrome DRESS (drug rash with eosinophilia) ou de pustulose exanthémateuse généralisée aiguë sévère (AGEP) ainsi que d'éruption cutanée maculopapuleuse (voir rubrique 4.8) chez les sujets d'ascendance européenne et les Japonais.
La fréquence de l'allèle HLA-A*3101 varie fortement entre les populations ethniques. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10 % dans la population japonaise. La présence de l'allèle HLA-A*3101 peut augmenter le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (pour la plupart moins sévères) de 5,0 % dans la population générale à 26,0 % parmi les sujets d'ascendance européenne, alors que son absence peut réduire le risque de 5,0 % à 3,8 %.
On ne dispose pas de données suffisantes pour étayer une recommandation pour le dépistage du HLA-A*3101 avant de débuter un traitement par carbamazépine.
Si des patients d'ascendance européenne ou d'origine japonaise sont connus comme étant positifs pour l'allèle HLA-A*3101, l'utilisation de carbamazépine peut être envisagée si on pense que les bénéfices l'emportent sur les risques.
Les fréquences alléliques citées ici représentent le pourcentage de chromosomes porteurs de l'allèle d'intérêt dans la population spécifiée. Ceci signifie que le pourcentage des patients porteurs d'une copie de l'allèle sur au moins un de leur deux chromosomes (c'est-à-dire la « fréquence des porteurs ») est presque deux fois plus élevé que la fréquence allélique. Ainsi, le pourcentage des patients potentiellement à risque est presque le double de la fréquence de l'allèle.
Limites du dépistage génétique
Les résultats du dépistage génétique ne seront jamais remplacés par la vigilance clinique appropriée et les soins aux patients. De nombreux patients asiatiques positifs pour le HLA-B*1502 et traités avec du Tegretol ne développeront pas de SSJ/NET, et des patients négatifs pour le HLA-B*1502 de toute autre race peuvent développer un SSJ/NET. À l'identique, de nombreux patients positifs pour le HLA-A*3101 et traités avec du Tegretol ne développeront pas de SSJ, de NET, de syndrome DRESS, d'AGEP et d'éruption cutanée maculopapuleuse et des patients de toute autre race négatifs pour le HLA-A*3101 pourront développer ces affections sérieuses des tissus cutanés.
Le rôle d'autres facteurs possibles dans le développement et la morbidité de ces affections sérieuses des tissus cutanés, telles que les

antiépileptiques, la compliance, les médicaments concomitants, les comorbidités et le niveau de surveillance dermatologique, n'a pas été étudié.

Information destinée aux dispensateurs professionnels de soins de santé
Si l'on doit pratiquer le dépistage de la présence de l'allèle HLA-B*1502, il est conseillé d'avoir recours à une « détermination du génotype HLA-B*1502 » à haute résolution. Le test de dépistage est positif si on détecte aussi bien un seul que deux allèles HLA-B*1502 et il est négatif si aucun allèle HLA-B*1502 n'est détecté. À l'identique, si l'on doit pratiquer le dépistage de la présence de l'allèle HLA-A*3101, il est respectivement conseillé d'avoir recours à une « détermination du génotype HLA-A*3101 » à haute résolution. Le test de dépistage est positif si on détecte aussi bien un seul que deux allèles HLA-A*3101 et il est négatif si aucun allèle HLA-A*3101 n'est détecté.

Autres réactions dermatologiques
Des réactions cutanées bénignes telles qu'un exanthème maculaire ou maculo-papulaire isolé peuvent également se produire et sont généralement de nature transitoire et sans danger. Ces réactions disparaissent généralement après quelques jours ou quelques semaines sans qu'on ne doive interrompre le traitement, ou après une réduction de la posologie. Quoi qu'il en soit, comme il peut s'avérer difficile de distinguer les premiers signes de réactions cutanées plus sévères de réactions passagères légères, le patient doit néanmoins être soumis à une surveillance attentive, en prenant en compte l'arrêt immédiat de l'administration du médicament si la réaction venait à s'aggraver lors de la poursuite de son utilisation.
Il s'est avéré que l'allèle HLA-A*3101 était associé aux affections des tissus cutanés moins graves induites par la carbamazépine et peut prédire le risque de ces effets indésirables, comme le syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants (« anticonvulsant hypersenitivity syndrome ») ou une éruption cutanée sans gravité (éruption maculo-papulaire). En outre, il ne s'est pas avéré que l'allèle HLA-B*1502 puisse prédire le risque d'affections des tissus cutanés susmentionnées.

Hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité de classe I (immédiate), dont éruption cutanée, prurit, urticaire, angio-œdème et des cas d'anaphylaxie ont été rapportés avec le Tegretol. Si un patient développe ces réactions après un traitement par Tegretol, le médicament doit être arrêté et un traitement alternatif doit être mis en place.
Le Tegretol peut entraîner des réactions d'hypersensibilité comme le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémique (DRESS), une réaction d'hypersensibilité différée impliquant divers organes avec fièvre, éruption cutanée, vascularite, lymphadénopathie, pseudolymphome, douleurs articulaires, leucopénie, éosinophilie, hépatosplénomégalie, anomalies des tests de la fonction hépatique et ductopénie (vanishing duct bile syndrome), qui peuvent se présenter sous différentes combinaisons. D'autres organes peuvent également être touchés (par exemple, poumons, reins, pancréas, myocarde, côlon) (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Il s'est avéré que l'allèle HLA-A*3101 était associé à l'apparition d'un syndrome d'hypersensibilité tel qu'une éruption cutanée maculo-papulaire.
Les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine doivent être informés qu'environ 25 à 30% d'entre eux peuvent présenter des réactions d'hypersensibilité à l'oxcarbazépine (Trileptal).
Il peut se produire une hypersensibilité croisée entre la carbamazépine et les antiépileptiques aromatiques (par exemple la phénytoïne, la primidone et le phénobarbital).
En général, Tegretol doit être immédiatement arrêté s'il se produit des signes et symptômes suggérant des réactions d'hypersensibilité.

Crises d'épilepsie
Tegretol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des crises de typologie mixte, y compris des crises d'absence typiques ou atypiques. Dans tous ces cas, Tegretol peut aggraver les crises. En cas d'aggravation des crises, il faut arrêter l'administration de Tegretol.

Fonction hépatique
Pendant le traitement par Tegretol, il est conseillé de réaliser une première évaluation et des évaluations périodiques de la fonction hépatique, en particulier chez les patients avec antécédents d'hépatopathie et chez les patients âgés. Il faut arrêter immédiatement l'administration de Tegretol en cas d'aggravation d'un trouble de la fonction hépatique ou d'hépatopathie active.

Fonction rénale
Il est conseillé de réaliser une analyse d'urine de base complète et un dosage de l'azote uréique sanguin (BUN) avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers.

Hyponatrémie
La carbamazépine peut provoquer une hyponatrémie. Chez les patients présentant une affection rénale préexistante, associée à un faible taux de sodium, et chez les patients qui prennent des médicaments abaissant le taux de sodium (par exemple, diurétiques, médicaments engendrant un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH), les taux sériques du sodium doivent être mesurés avant l'instauration du traitement par la carbamazépine. Ensuite, les taux sériques de sodium doivent être mesurés après environ deux semaines et suivis mensuellement pendant les trois premiers mois de traitement ou selon l'indication clinique. Ces facteurs de risque concernent plus particulièrement les patients âgés. Si une hyponatrémie est décelée, une restriction hydrique est une contre-mesure importante, si cliniquement indiquée.

Hypothyroïdie
La carbamazépine peut réduire les concentrations sériques des hormones thyroïdiennes via induction enzymatique ; dès lors, la posologie d'une thérapie de substitution thyroïdienne doit être augmentée chez les patients souffrant d'hypothyroïdie. Il est donc recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne afin d'ajuster la posologie de la thérapie de substitution thyroïdienne.

Effets anticholinergiques
Tegretol possède une faible activité anticholinergique ; dès lors, les patients présentant une pression intraoculaire élevée et une rétention urinaire doivent être suivis de près pendant le traitement.

Effets psychiatriques
Il faut tenir compte de l'activation possible d'une psychose latente et, chez les patients âgés, d'une confusion mentale ou d'une agitation.

Pensées suicidaires et comportement suicidaire
Des pensées et un comportement suicidaire ont été signalés chez des patients traités par antiépileptiques, et ce, dans diverses indications. Une méta-analyse d'études randomisées contre placebo consacrées à des antiépileptiques a mis en évidence un risque légèrement augmenté de pensées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu, et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque par Tegretol.
Il faut dès lors contrôler chez les patients l'éventuelle apparition de signes de pensées et de comportement suicidaires, et un traitement approprié doit être envisagé. Il faut conseiller aux patients (et aux personnes qui les soignent) de demander une aide médicale s'il apparaît des signes évocateurs de pensées et de comportement suicidaires.

Effets endocrinologiques
On a signalé un saignement utérin (métrorragie) chez des femmes sous contraception hormonale qui prenaient Tegretol ; la fiabilité des contraceptifs hormonaux peut être influencée négativement par Tegretol, et il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres contraceptifs lorsqu'elles utilisent Tegretol. En raison de l'induction enzymatique, Tegretol peut perturber l'effet thérapeutique des médicaments contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone (par ex., perturbation de la contraception).

Femmes en âge de procréer
La carbamazépine peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. L'exposition prénatale à la carbamazépine peut augmenter les risques de malformations congénitales majeures et d'autres effets indésirables sur le développement (voir rubrique 4.6).
La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer, à moins que le bénéfice ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles.
Les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées du risque potentiel pour le fœtus de l'utilisation de la carbamazépine pendant la grossesse.
Avant l'instauration d'un traitement par la carbamazépine chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être envisagé.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement. En raison de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, le traitement par Tegretol peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces (voir rubriques 4.5 et 4.6).
Les femmes en âge de procréer doivent être informées sur la nécessité de consulter leur médecin dès qu'elles envisagent une grossesse afin de discuter du recours à d'autres traitements antiépileptiques alternatifs avant la conception et avant l'interruption de la contraception (voir rubrique 4.6).
Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer traitées par de la carbamazépine de contacter immédiatement leur médecin si elles sont enceintes ou si elles pensent l'être.

Contrôle des taux plasmatiques
Bien que les corrélations entre la posologie et les taux plasmatiques de la carbamazépine, d'une part, et entre les taux plasmatiques et l'efficacité clinique ou la tolérance, d'autre part, soient plutôt faibles, un contrôle des taux plasmatiques peut néanmoins s'avérer utile dans les situations suivantes : augmentation subite et importante du nombre de crises / contrôle de la compliance ; grossesse ; chez les enfants ou les adolescents ; en cas de suspicion de troubles de la résorption ; en cas de suspicion d'un effet toxique lors de polymédication (cf. « Interactions »).

Réduction de la dose et arrêt du traitement
L'arrêt brutal d'un traitement par Tegretol peut accélérer les crises d'épilepsie, c'est pourquoi la carbamazépine doit être arrêtée progressivement sur une période de 6 mois.
Lorsqu'un traitement par Tegretol doit être interrompu subitement chez un patient souffrant d'épilepsie, le passage à un nouvel antiépileptique doit se faire sous couvert d'un médicament adapté.

Chutes
Le traitement par Tegretol a été associé à une ataxie, des étourdissements, de la somnolence, une hypotension, de la confusion et une sédation (voir rubrique 4.8), ce qui peut entrainer des chutes avec comme conséquence, des fractures ou autres lésions. Pour les patients présentant des pathologies, affections ou qui prennent des médicaments pouvant aggraver ces effets, une évaluation complète du risque de chute doit être menée périodiquement en cas de traitement à long terme par Tegretol.

Excipients
Tegretol comprimés, Tegretol CR comprimés à libération modifiée et Tegretol sirop contiennent du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

Tegretol CR comprimés à libération modifiée contiennent de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol
Ce médicament contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol. Peut causer des maux d'estomac et de la diarrhée.

Tegretol sirop contient du propylène glycol, sorbitol et des parahydroxybenzoates
Ce médicament contient 125 mg de propylène glycol par 5 ml de sirop, équivalent à 25 mg par ml. Le Tegretol sirop ne doit pas être utilisée chez les nouveau-nés de moins de 4 semaines pour les bébés nés à terme (ou de moins de 44 semaines post-menstruelles pour les prématurés), sauf si aucune autre option de traitement n'est disponible (voir rubrique 4.3).
Chez les nouveau-nés, une concentration de propylène glycol de ≥1 mg/kg/jour peut augmenter le risque d'accumulation de propylène glycol, car les voies de clairance métaboliques et rénales ne sont pas complètement matures dans cette population. Cela peut entraîner des effets indésirables graves tels qu'une acidose métabolique, un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et un dysfonctionnement hépatique. Une surveillance médicale, comprenant des mesures de l'écart osmolaire et/ou anionique, est recommandée chez les nouveau-nés âgés de moins de 4 semaines. L'administration concomitante avec d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou d'un substrat de l'alcool déshydrogénase tel que l'éthanol, augmente le risque d'accumulation et de toxicité du propylène glycol. L'éthylène et le diéthylène glycol présents dans le produit (voir ci-dessous) sont également des substrats de l'alcool déshydrogénase.

Ce médicament contient 875 mg de sorbitol pour 5 ml de sirop, équivalent à 175 mg par ml. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. Le sorbitol et le propylène glycol contiennent comme solvants résiduels de l'éthylène et du diéthylène glycol. Les métabolites de l'éthylène glycol peuvent provoquer une acidose métabolique et des lésions rénales.

Ce médicament contient des parahydroxybenzoates qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) est la principale enzyme qui catalyse la formation du métabolite actif, la 10,11-époxycarbamazépine.
L'administration simultanée d'inhibiteurs du CYP 3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine et, de ce fait, accroître le risque d'effets indésirables. L'administration simultanée d'inducteurs du CYP 3A4 peut stimuler le métabolisme de la carbamazépine et conduire ainsi à une diminution possible des taux sériques de carbamazépine et de son effet thérapeutique. De la même manière, l'arrêt d'un inducteur du CYP 3A4 peut diminuer le degré de métabolisation de la carbamazépine et induire une augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine.
La carbamazépine est un puissant inducteur du CYP3A4 et d'autres systèmes enzymatiques de phase I et II du foie et elle peut par conséquent réduire les taux plasmatiques des comédications qui sont principalement métabolisées par le CYP3A4, en induisant leur métabolisation.
L'époxyde hydrolase microsomique humaine a été identifiée comme étant l'enzyme responsable de la formation du dérivé 10,11-transdiol de la 10,11-époxycarbamazépine. L'administration simultanée d'inhibiteurs de l'époxyde hydrolase microsomique humaine pourrait se traduire par une augmentation des taux plasmatiques de la 10,11-époxycarbamazépine.

Substances actives qui peuvent augmenter les taux plasmatiques de carbamazépine
Etant donné que des taux plasmatiques augmentés de carbamazépine peuvent provoquer des effets indésirables (par ex., étourdissements, somnolence, ataxie, diplopie), la posologie de Tegretol doit être ajustée en conséquence et/ou ses taux plasmatiques doivent être contrôlés lorsqu'il

est utilisé en même temps que les substances ci-dessous.
Analgésiques, anti-inflammatoires : dextropropoxyphène, ibuprofène.
Androgènes : danazol.
Antibiotiques : antibiotiques macrolides (par ex., érythromycine, troléandomycine, josamycine, clarithromycine), ciprofloxacine.
Antidépresseurs : éventuellement désipramine, fluoxétine, fluvoxamine, néfazodone, paroxétine, trazodone, viloxazine.
Antiépileptiques : stiripentol, vigabatrine.
Antifongiques : azoles (par ex., itraconazole, kétoconazole, fluconazole, voriconazole).
Antihistaminiques : terfénadine.
Antipsychotiques : olanzapine.
Antituberculeux : isoniazide.
Antiviraux : inhibiteurs de la protéase pour le traitement du VIH (par ex., ritonavir).
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : acétazolamide.
Médicaments cardiovasculaires : diltiazem, vérapamil.
Médicaments gastro-intestinaux : éventuellement cimétidine, oméprazole.
Relaxants musculaires : oxybutynine, dantrolène.
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : ticlopidine.
Autres interactions : jus de pamplemousse, nicotinamide (uniquement à forte posologie).

Produits qui peuvent augmenter les taux plasmatiques du métabolite actif, la 10,11-époxycarbamazépine
Etant donné que des taux plasmatiques augmentés de 10,11-époxycarbamazépine peuvent provoquer des effets indésirables (par ex., étourdissements, somnolence, ataxie, diplopie), la posologie de Tegretol doit être ajustée en conséquence et/ou ses taux plasmatiques doivent être contrôlés lorsqu'il est utilisé en même temps que les substances ci-dessous :
Loxapine, quétiapine, primidone, progabide, acide valproïque, valnoctamide, valpromide et brivaracétam.

Médicaments qui peuvent diminuer les taux plasmatiques de carbamazépine
La posologie de Tegretol doit peut-être être adaptée lors de son utilisation concomitante avec les médicaments ci-dessous.
Antiépileptiques : felbamate, methsuximide, oxcarbazépine, phénobarbital, phensuximide, phénytoïne et fosphénytoïne (pour prévenir une intoxication par la phénytoïne et des concentrations sous-thérapeutiques de la carbamazépine, il est recommandé d'ajuster la concentration plasmatique de phénytoïne à 13 microgrammes/ml avant d'ajouter la carbamazépine au traitement), primidone, progabide et, bien que les données soient partiellement contradictoires, peut-être aussi le clonazépam.
Antinéoplasiques : cisplatine ou doxorubicine.
Antituberculeux : rifampicine.
Bronchodilatateurs ou antiasthmatiques : théophylline, aminophylline.
Médicaments dermatologiques : isotrétinoïne.
Autres interactions : préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum).

Effets de Tegretol sur la concentration plasmatique de médicaments concomitants :
La carbamazépine peut faire baisser la concentration plasmatique de certains médicaments, ou diminuer, voire supprimer leur activité. La posologie des médicaments suivants devra éventuellement être adaptée en fonction des nécessités cliniques :
Analgésiques, anti-inflammatoires : buprénorphine, méthadone, paracétamol (l'utilisation de longue durée de la carbamazépine en association avec le paracétamol (acétaminophène) peut conduire à une hépatotoxicité), phénazone (antipyrine), tramadol.
Antibiotiques : doxycycline, rifabutine.
Anticoagulants : anticoagulants oraux (par ex., warfarine, phenprocoumone, dicoumarol, acénocoumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban et edoxaban).
Antidépresseurs : bupropion, citalopram, miansérine, néfazodone, sertraline, trazodone, antidépresseurs tricycliques (par ex., imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine).
L'utilisation de Tegretol en combinaison avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) n'est pas recommandée ; avant d'administrer Tegretol, les IMAO doivent être arrêtés depuis au moins 2 semaines ou plus si l'état clinique le permet (voir rubrique 4.3 Contre-indications).
Antiépileptiques : clobazam, clonazépam, éthosuximide, felbamate, lamotrigine, oxcarbazépine, primidone, tiagabine, topiramate, acide valproïque, zonisamide. Certains rapports montrent soit une augmentation, soit une diminution des taux plasmatiques de phénytoïne sous l'effet de la carbamazépine, et, dans de rares cas, une augmentation des taux plasmatiques de méphénytoïne.
Antifongiques : itraconazole, voriconazole. D'autres anticonvulsivants peuvent être prescrits aux patients traités par l'itraconazole ou le voriconazole.
Antiémetique : aprépitant
Anthelminthiques : praziquantel, albendazole.
Antinéoplasiques : imatinib, cyclophosphamide, lapatinib, temsirolimus.
Antipsychotiques : clozapine, halopéridol et brompéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone, aripiprazole, palipéridone.
Antiviraux : inhibiteurs de la protéase pour le traitement du SIDA, par ex., indinavir, ritonavir, saquinavir.
Anxiolytiques : alprazolam, midazolam.
Bronchodilatateurs ou antiasthmatiques : théophylline.
Contraceptifs : contraceptifs hormonaux (envisager d'autres méthodes contraceptives).
Médicaments cardiovasculaires : inhibiteurs des canaux calciques (groupe de la dihydropyridine, par ex., félodipine), digoxine, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, cérivastatine, ivabradine.
Corticostéroïdes : corticostéroïdes (par ex., prednisolone, dexaméthasone).
Médicaments visant à traiter les troubles de l'érection : tadalafil.
Immunosuppresseurs : ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus.
Agents thyroïdiens : lévothyroxine.
Autres interactions médicamenteuses : produits contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone.

Interférence avec les tests sérologiques
En raison d'interférences, la carbamazépine peut donner des résultats faux-positifs pour la concentration en perfénazine obtenue par analyse HPLC.
La carbamazépine et le métabolite 10,11-époxyde peuvent donner des résultats faux-positifs pour la concentration du TCA obtenue par immunodosage par polarisation de fluorescence.

Associations à prendre en considération :
Lors d'utilisation combinée de carbamazépine et de lévétiracétam, on a rapporté une toxicité accrue induite par la carbamazépine.
Certains rapports montrent qu'un traitement simultané par carbamazépine et isoniazide augmente la toxicité hépatique de ce dernier.
La combinaison de carbamazépine et de lithium ou de métoclopramide, d'une part, et celle de carbamazépine et de neuroleptiques (halopéridol, thioridazine), d'autre part, peut aggraver les effets indésirables neurologiques (dans ce dernier cas, même à des concentrations plasmatiques thérapeutiques).
La combinaison de Tegretol et de certains diurétiques (hydrochlorothiazide, furosémide) peut conduire à une hyponatrémie symptomatique.
La carbamazépine peut contrecarrer les effets des myorelaxants non dépolarisants (par ex., pancuronium) ; dès lors, on doit augmenter la posologie de ces substances et surveiller attentivement les patients, dans l'hypothèse d'une suppression plus rapide que prévu du blocage neuromusculaire.
Comme les autres médicaments psycho-actifs, la carbamazépine peut réduire la tolérance à l'alcool ; il est dès lors recommandé de ne pas consommer de boissons alcoolisées pendant un traitement par Tegretol.

L‘utilisation concomitante de la carbamazépine et d’anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban et édoxaban) peut conduire à une réduction de la concentration plasmatique de l’anticoagulant oral direct, ce qui s’accompagne d’un risque de thrombose. En cas de nécessité d’utilisation concomitante, il est donc recommandé d’effectuer un suivi étroit des symptômes et signes de thrombose.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Risque lié aux médicaments antiépileptiques en général
Un avis médical spécialisé concernant les risques potentiels pour le fœtus causés à la fois par les crises d'épilepsie et par le traitement antiépileptique doit être donné à toutes les femmes en âge de procréer qui prennent un traitement antiépileptique, en particulier aux femmes qui planifient une grossesse et aux femmes enceintes.
L'arrêt brutal d'un traitement par un médicament antiépileptique doit être évité car il peut entraîner des crises susceptibles d'avoir des conséquences graves pour la femme et l'enfant à naître.
La monothérapie doit être privilégiée pour le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse, dans la mesure du possible. En effet, une polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales que la monothérapie ; ce risque varie selon les antiépileptiques co-administrés.

Risques liés à la carbamazépine
Dans l'espèce humaine, Tegretol traverse le placenta. L'exposition prénatale à la carbamazépine peut augmenter les risques de malformations congénitales et d'autres effets néfastes sur le développement. Dans l'espèce humaine, l'exposition à la carbamazépine pendant la grossesse est associée à une fréquence de malformations congénitales majeures 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies du tube neural (spina bifida), des anomalies crânio-faciales (dont les fentes labiales/palatines), des malformations cardiovasculaires, des hypospadias, une hypoplasie des doigts, une microcéphalie et d'autres anomalies impliquant différents organes ont été rapportées chez les enfants de femmes traitées par carbamazépine pendant la grossesse. Les données d'une étude observationnelle de registre menée dans les pays nordiques suggèrent un risque augmenté de petits poids pour l'gestationnel (enfants PAG, définis comme ayant un poids à la naissance inférieur au 10e percentile du poids normal pour leur sexe et leur âge gestationnel) chez des enfants ayant une exposition prénatale à la carbamazépine. Le risque de PAG chez les enfants nés de femmes épileptiques recevant de la carbamazépine était de 12,8 %, en comparaison à un taux de 10,9 % chez les enfants nés de femmes épileptiques ne prenant pas de médicaments anticonvulsivants. Une surveillance prénatale spécialisée de ces malformations et de restrictions de croissance est recommandée. Des troubles du développement neurologique ont été rapportés chez des enfants nés de femmes épileptiques prenant de la carbamazépine seule ou en association avec d'autres antiépileptiques pendant la grossesse. Les études relatives au risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse sont contradictoires et ne permettent pas d'exclure un risque.
La carbamazépine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que le bénéfice ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles. La femme doit être pleinement informée et comprendre les risques liés à la prise de carbamazépine pendant la grossesse.
Les données disponibles suggèrent que le risque de malformation associé à la carbamazépine peut être dose-dépendant. Si, sur la base d'une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices, aucune alternative thérapeutique n'est appropriée, et le traitement par la carbamazépine est poursuivi, une monothérapie et la dose efficace la plus faible de carbamazépine doivent être utilisées et une surveillance des taux plasmatiques est recommandée. La concentration plasmatique pourrait être maintenue dans la partie inférieure de l'intervalle thérapeutique allant de 4 à 12 microgrammes/mL, à condition que le contrôle des crises soit maintenu.
Il a été rapporté que certains médicaments antiépileptiques, comme la carbamazépine, diminuent les taux sériques de folate. Ce déficit peut contribuer à l'incidence accrue de malformations congénitales dans la descendance des femmes épileptiques traitées. Une supplémentation en acide folique est recommandée avant et pendant la grossesse. Afin de prévenir les troubles hémorragiques dans la descendance, il a également été recommandé d'administrer de la vitamine K1 à la mère au cours des dernières semaines de grossesse, ainsi qu'au nouveau-né.
Si une femme envisage une grossesse, tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et avant l'interruption de la contraception. Si une femme devient enceinte alors qu'elle prend de la carbamazépine, elle doit être orientée vers un spécialiste afin de réévaluer le traitement par la carbamazépine et d'envisager des alternatives thérapeutiques.

Femmes en âge de procréer
La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer, à moins que le bénéfice potentiel ne soit jugé supérieur aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles. La femme doit être pleinement informée et comprendre le risque d'atteinte potentielle du fœtus si la carbamazépine est prise pendant la grossesse et, par conséquent, l'importance de prévoir une grossesse. Un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer doit être envisagé avant l'instauration du traitement par la carbamazépine.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant deux semaines après l'arrêt du traitement. En raison de l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine, le traitement par Tegretol peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation d'autres méthodes contraceptives efficaces. Au moins une méthode de contraception efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires, y compris une méthode de contraception de type mécanique (par exemple un préservatif), doivent être utilisées. Les conditions individuelles doivent être évaluées dans chaque cas, en impliquant la patiente dans la discussion, lors du choix de la méthode de contraception.

Chez le nouveau-né
Pour prévenir les troubles hémorragiques chez les descendants, il est également recommandé d'administrer de la vitamine K1 pendant les dernières semaines de la grossesse à la mère ainsi qu'au nouveau-né.
On a observé quelques cas de crises ou de dépressions respiratoires chez des nouveau-nés dont les mères prenaient Tegretol avec un autre anticonvulsivant. Quelques cas de vomissements, de diarrhée et/ou de diminution de la prise de nourriture ont également été rapportés chez des nouveau-nés lorsque la mère avait pris Tegretol. Ces réactions peuvent être une manifestation d'un syndrome de privation néonatal.

Allaitement
La carbamazépine passe dans le lait maternel, où ses concentrations représentent de 25 à 60 % de celles mesurées dans le plasma. Les avantages de l'allaitement et la très faible probabilité d'effets indésirables pour le nourrisson doivent être mis en balance. Il est possible d'allaiter sous Tegretol pour autant que l'on fasse attention à d'éventuelles réactions indésirables chez le nourrisson (par ex. somnolence excessive, réaction cutanée allergique).
Quelques cas d'hépatite cholestatique ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés à la carbamazépine avant la naissance et/ou pendant l'allaitement. Par conséquent, les nouveau-nés nourris au lait maternel, dont la mère est traitée par la carbamazépine, doivent être étroitement suivis quant aux effets indésirables hépatobiliaires.

Fertilité
Dans de rares cas, on a rapporté une diminution de la fertilité chez l'homme et/ou une spermatogénèse anormale.

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

Les réactions du patient peuvent être influencées négativement par des crises d'épilepsie et des effets indésirables tels que des étourdissements, de la somnolence, de l'ataxie, de la diplopie, une réduction de l'accommodation et une vue trouble, surtout en début de traitement ou lors des adaptations de la posologie. Une grande prudence s'impose par conséquent lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Surtout en début de traitement ou lorsque la dose initiale est trop élevée, ou chez des patients âgés, certains types d'effets indésirables peuvent se produire très fréquemment ou fréquemment, par exemple des réactions au niveau du SNC (étourdissements, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie), des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements) et des réactions allergiques cutanées.
Les effets indésirables liés à la dose diminuent (ou disparaissent) généralement après quelques jours, soit spontanément, soit après réduction temporaire de la dose. Les effets indésirables au niveau du système nerveux central peuvent être la manifestation d'un surdosage relatif ou d'une fluctuation significative du taux plasmatique. Dans ces cas, il est conseillé d'assurer un contrôle des taux plasmatiques.

Liste tabulée des effets secondaires
Les effets indésirables (tableau 1) ont été répartis selon le système d'organes, avec une évaluation de la fréquence, en commençant par les plus fréquents, selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont énumérés en fonction des classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par gravité décroissante.
Certains effets indésirables ont été identifiés pendant les études cliniques avec les fréquences indiquées ci-dessous. Certains effets indésirables ont toutefois été signalés de manière spontanée pendant l'utilisation suivant la mise sur le marché. Une fréquence ne peut pas être établie avec les données disponibles, elle est donc classifiée comme « fréquence indéterminée ».

Tableau 1. Résumé des effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et signalés spontanément lors de l'utilisation post-commercialisation.

Infections and infestations	
Fréquence indéterminée :	réactivation de l'infection par l'herpèsvirus humain 6*.
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	leucopénie.
Fréquent :	thrombocytopénie, éosinophilie.
Rare :	leucocytose, lymphadénopathie.
Très rare :	agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie, érythroblastopénie, anémie, anémie mégaloblastique, réticulocytose et, éventuellement, anémie hémolytique.
Fréquence indéterminée:	insuffisance médullaire.
Affections du système immunitaire	
Rare :	réaction d'hypersensibilité tardive se rapportant à différents organes et s'accompagnant de fièvre, d'éruption cutanée, de vascularite, de lymphadénopathie, de pseudolymphome, d'arthralgie, de leucopénie, d'éosinophilie, d'hépatosplénomégalie, d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques et du « vanishing bile duct syndrome » (destruction et disparition des voies biliaires intra-hépatiques), survenant sous forme de diverses combinaisons. D'autres organes peuvent également être touchés par ces réactions (par ex., poumons, reins, pancréas, myocarde, côlon).
Très rare :	réaction anaphylactique,angio-œdème et hypogammaglobulinémie .
Fréquence indéterminée :	syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4).

Affections endocriniennes

Fréquent :	œdème, rétention hydrique, gain de poids, hyponatrémie et diminution de l'osmolarité sanguine due à un effet ressemblant à celui de l'hormone antidiurétique, qui, dans de rares cas, peut mener à une intoxication aqueuse avec léthargie, vomissements, céphalées, état confusionnel et anomalies neurologiques.
Très rare :	galactorrhée, gynécomastie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare:	carence en acide folique, perte d'appétit.
Très rare:	porphyrie aiguë (porphyrie intermittente aiguë et porphyrie variegata), porphyrie non aiguë (porphyrie cutanée tardive).
Fréquence indéterminée :	hyperammoniémie

Affections psychiatriques

Rare :	hallucinations (visuelles ou auditives), dépression, agressivité, agitation, nervosité, état confusionnel.
Très rare :	activation de psychoses.

Affections du système nerveux

Très fréquent :	ataxie, étourdissements, somnolence.
Fréquent :	diplopie, céphalées .
Peu fréquent :	mouvements involontaires anormaux (par ex., tremblement, astérixis, dystonie, tics) ; nystagmus.
Rare :	dyskinésie, troubles oculomoteurs, troubles de la parole (par ex. dysarthrie ou troubles de l'élocution), mouvements choréo-athétosiques, névrite périphérique, paresthésies, parésie et faiblesse musculaire.
Très rare :	syndrome malin des neuroleptiques, méningite aseptique avec myoclonie et éosinophilie périphérique, dysgueusies.
Fréquence indéterminée:	sédation, troubles de la mémoire.

Affections oculaires

Fréquent :	troubles de l'accommodation (ex : vision floue).
Très rare :	opacité du cristallin, conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Très rare :	troubles de l'ouïe (par ex. acouphènes, hyperacousie, hypoacousie, changement dans la perception des sons).

Affections cardiaques

Rare :	troubles de la conduction cardiaque .
Très rare :	arythmies, bloc auriculo-ventriculaire avec syncope, bradycardie, collapsus circulatoire, insuffisance cardiaque congestive, aggravation d'une coronaropathie.

Affections vasculaires

Rare :	hypertension ou hypotension
Très rare :	collapsus cicrulatoire, embolie (par ex. embolie pulmonaire), thrombophlébite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare :	hypersensibilité pulmonaire caractérisée, par exemple, par de la fièvre, une dyspnée, une pneumopathie ou une pneumonie.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent :	vomissements, nausées.
Fréquent :	sécheresse buccale.
Peu fréquent :	diarrhée ou constipation.
Rare :	douleur abdominale.
Très rare :	pancréatite, glossite, stomatite.
Fréquence indéterminée :	colite.

Affections hépatobiliaires

Rare :	hépatite de type cholestatique, parenchymateux (hépatocellulaire) ou mixte, « vanishing bile duct syndrome », jaunisse.
Très rare :	insuffisance hépatique, hépatite granulomateuse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent :	urticaire, pouvant être grave, dermatite allergique.
Peu fréquent :	dermatite exfoliative.
Rare :	lupus érythémateux disséminé, prurit.
Très rare :	syndrome de Stevens-Johnson**, nécrolyse épidermique toxique, réaction de photosensibilité, érythème polymorphe et noueux,troubles de la pigmentation, purpura, acné, hyperhidrose, alopécie, hirsutisme.
Fréquence indéterminée:	pustulose exanthémateuse généralisée aiguë (AGEP), kératose lichénoide, onychomadèse.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Rare :	faiblesse musculaire.
Très rare :	troubles du métabolisme osseux entraînant une ostéomalacie et ostéoporose (diminution du calcium plasmatique et du 25-hydroxycholécalciférol sanguin), arthralgie, myalgies, spasmes musculaires.
Fréquence indéterminée:	fracture.

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare :	néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale, fonction rénale diminuée (par ex. albuminurie, hématurie, oligurie et augmentation de l'urée sanguine / azotémie), rétention urinaire, polyurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare :	dysfonction sexuelle / dysfonction érectile, spermatogénèse anormale (avec diminution du nombre et/ou de la motilité des spermatozoïdes).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent :	fatigue.

Investigations

Très fréquent :	augmentation des gamma-GT (par suite d'une induction enzymatique hépatique), qui n'est cependant généralement pas cliniquement pertinente.
Fréquent :	augmentation des phosphatases alcalines sanguines.
Peu fréquent :	augmentation des transaminases.
Très rare :	augmentation de la pression oculaire, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation des lipoprotéines de haute densité, augmentation des triglycérides sanguins. Anomalies des tests fonctionnels thyroïdiens : diminution de la L-thyroxine (thyroxine libre, thyroxine, triiodothyronine) et augmentation de l'hormone thyréotrope sanguine, habituellement sans signes cliniques, augmentation de la prolactine sanguine.

Fréquence indéterminée :	diminution de la densité osseuse.

Lésions, intoxications et complications d'interventions

Fréquence indéterminée :	chutes (en lien avec l'ataxie, des étourdissements, la somnolence, l'hypotension, la confusion et la sédation induites par Tegretol) (voir rubrique 4.4).

* Dans le contexte de DRESS.
** Egalement rapporté comme rare dans certains pays d'Asie. Voir également rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Description des effets indésirables sélectionnés
Il y a de plus en plus de données concernant l'association de marqueurs génétiques et de la survenue d'effets indésirables médicamenteux cutanés tels que le SSJ, la NET, le syndrome DRESS, l'AGEP et l'éruption cutanée maculopapuleuse. On a rapporté que chez les patients japonais et européens, ces réactions sont associées à l'utilisation de carbamazépine et à la présence de l'allèle HLA-A*3101. On a montré qu'un autre marqueur, le HLA-B*1502 est étroitement associé au SSJ et à la NET parmi les individus d'ascendance chinoise Han, thaïlandaise et asiatique autre (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour plus d'information).
Des rapports ont fait état d'une diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez des patients sous traitement à long terme avec Tegretol. Le mécanisme par lequel Tegretol affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

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

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

- ***Symptômes***

En cas de symptômes d'intoxication, ce sont généralement le système nerveux central, le système cardiovasculaire et les voies respiratoires qui sont touchés, ou peuvent correspondre aux effets indésirables mentionnés en rubrique 4.8.

Système nerveux central
dépression du système nerveux central, troubles de l'orientation, altération de l'état de conscience, somnolence, agitation, hallucinations, coma ; vision floue, troubles de l'élocution, dysarthrie, nystagmus, ataxie, dyskinésie, hyperréflexie suivie d'hyporéflexie ; convulsions, troubles psychomoteurs, myoclonie, hypothermie, mydriase.

Voies respiratoires
dépression respiratoire, œdème pulmonaire.

Système cardiovasculaire
tachycardie, hypotension, parfois hypertension, troubles de la conduction avec élargissement du complexe QRS ; syncope par arrêt cardiaque.

Tractus gastro-intestinal
vomissements, vidange gastrique ralentie, motilité réduite du bol alimentaire.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
Quelques cas de rhabdomyolyse ont été rapportés dans un contexte de toxicité de la carbamazépine

Fonction rénale
rétention d'urine, oligurie ou anurie ; rétention hydrique, intoxication aqueuse due à un effet de la carbamazépine comparable à celui de l'ADH.

Données de laboratoire
hyponatrémie, acidose métabolique éventuelle, hyperglycémie possible, augmentation de la créatine-phosphokinase.

- ***Traitement***

Il n'existe pas d'antidote spécifique.
Le traitement dépend de l'état clinique du patient. Ce dernier doit être hospitalisé. Détermination de la concentration plasmatique pour confirmer l'intoxication par la carbamazépine et pour déterminer l'ampleur de l'intoxication. Vidange gastrique, lavage gastrique et administration de charbon de bois activé. Un retard au moment de la vidange gastrique peut entraîner un ralentissement de la résorption, conduisant à une rechute durant la phase de traitement de l'intoxication. Traitement dans une unité de soins intensifs, avec monitorage cardiaque et correction prudente du bilan électrolytique.

Recommandations spéciales
On a conseillé une hémoperfusion au charbon de bois activé. L'hémodialyse est le traitement recommandé en cas de surdosage de carbamazépine. Le 2e et le 3e jour après l'intoxication, il est important de prévenir toute rechute ou aggravation de la symptomatologie, due à un ralentissement de la résorption.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques avec propriétés neurotropes et psychotropes (code ATC : N03 AF01), dérivés de la dibenzoazépine.

Le mécanisme d'action de la carbamazépine (principe actif de Tegretol) n'a été que partiellement élucidé. La carbamazépine stabilise l'excitation excessive des membranes nerveuses, ralentit les décharges neuronales répétitives et réduit la propagation synaptique des impulsions excitatrices. On suppose que la prévention de la décharge répétée des potentiels d'action sodium-dépendants au niveau des neurones dépolarisés, en particulier par le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, est le principal mécanisme d'action de la carbamazépine.
Alors que la diminution de la libération de glutamate et la stabilisation des membranes neuronales expliquent surtout les propriétés antiépileptiques de la carbamazépine, le ralentissement du renouvellement de la dopamine et de la noradrénaline est responsable de ses propriétés antimaniaques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La résorption de la carbamazépine à partir des comprimés conventionnels est presque complète mais relativement lente. Après ingestion d'une dose orale unique, les pics plasmatiques de la substance non métabolisée sont atteints dans les 12 heures avec les comprimés conventionnels. Avec le sirop, les pics plasmatiques sont atteints dans les 2 heures. En ce qui concerne la quantité de substances actives absorbées, il n'y a aucune différence cliniquement importante entre les différentes formes orales. Après une dose orale unique de 400 mg de carbamazépine (comprimés conventionnels), le pic plasmatique moyen de la carbamazépine non métabolisée est d'environ 4,5 microgrammes/ml.
Lors d'administration unique et répétée de Tegretol CR (Controlled Release), les pics plasmatiques de la substance active sont 25 % plus faibles qu'avec les comprimés conventionnels et ils sont atteints dans les 24 heures. Les comprimés de Tegretol CR permettent d'obtenir une diminution statistiquement significative de l'indice de fluctuation, mais pas une réduction significative de la Cmin à l'état d'équilibre. La fluctuation des concentrations plasmatiques avec une posologie biquotidienne est faible. La biodisponibilité des comprimés de Tegretol CR est environ 15 % plus faible que celle des autres formes orales.
La prise d'aliments n'a pas d'effets appréciables sur la rapidité et le degré de résorption, quelle que soit la forme pharmaceutique de Tegretol.
Les concentrations plasmatiques de la carbamazépine à l'état d'équilibre sont atteintes en environ 1 à 2 semaines, en fonction, selon le patient, de l'auto-induction enzymatique de la carbamazépine et de l'hétéro-induction due à d'autres substances inductrices, ainsi que du prétraitement, de la posologie et de la durée du traitement.
La carbamazépine est liée aux protéines sériques à raison de 70 à 80 %. La concentration en substance inchangée dans le liquide céphalo-rachidien et la salive est représentative de la fraction plasmatique non liée aux protéines (20 à 30 %).
La concentration dans le lait maternel atteint 25 à 60 % des taux plasmatiques correspondants.
La carbamazépine traverse la barrière placentaire.
Compte tenu d'une résorption complète de la carbamazépine, son volume de distribution apparent se situe entre 0,8 et 1,9 l/kg.
La demi-vie d'élimination de la carbamazépine inchangée est d'environ 36 heures après une dose orale unique, alors qu'après administration répétée, elle n'est que de 16 à 24 heures (auto-induction du système hépatique de la mono-oxygénase), en fonction de la durée du traitement. Chez les patients traités simultanément par d'autres médicaments inducteurs d'enzymes hépatiques (par ex., phénytoïne, phénobarbital), on a enregistré des valeurs de demi-vie d'élimination de 9 à 10 heures.
La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du métabolite actif 10,11-époxyde est d'environ 6 heures après administration orale unique de l'époxyde lui-même.
Après administration par voie orale d'une dose unique de 400 mg de carbamazépine, 72 % sont éliminés dans l'urine et 28 % dans les fèces. Dans l'urine, environ 2 % de la dose se retrouvent sous forme inchangée et environ 1 % sous forme de métabolite 10,11-époxyde pharmacologiquement actif.
La carbamazépine est métabolisée dans le foie où la biotransformation principale est la formation d'époxyde, les principaux métabolites étant le dérivé 10,11-transdiol et son glucuronide.
On a identifié le cytochrome P450 3A4 comme étant la principale isoforme responsable de la formation de 10,11-époxycarbamazépine à partir de la carbamazépine. Le 9-OH-CH3-10-carbamoyl-acridane est un métabolite moins important propre à cette voie de métabolisation. Après une dose orale unique de carbamazépine, environ 30 % sont éliminés dans l'urine sous forme d'un dérivé issu du métabolisme par époxydation. D'autres schémas importants de biotransformation de la carbamazépine aboutissent à la formation de diverses substances monohydroxylées ainsi que du dérivé N-glucuronidé de la carbamazépine.

Propriétés particulières selon les patients
Il existe d'importantes différences interindividuelles en ce qui concerne les taux plasmatiques de carbamazépine à l'état d'équilibre, taux considérés comme fenêtre thérapeutique. Chez la plupart des patients, on a fait état d'un intervalle de 4 à 12 microgrammes/ml, soit 17 à 50 micromoles/l.
Les concentrations de 10,11-époxycarbamazépine (métabolite pharmacologiquement actif) représentent environ 30 % des taux de carbamazépine.
En raison d'une élimination accélérée de la carbamazépine, il peut arriver que les enfants aient besoin de doses de carbamazépine plus importantes (en mg/kg) que les adultes.
Rien ne permet de penser que la pharmacocinétique de la carbamazépine soit modifiée chez les patients âgés par comparaison aux adultes jeunes.
On ne dispose d'aucune donnée concernant la pharmacocinétique de la carbamazépine chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique ou rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction
Les données cumulées des études menées chez l'animal auprès de souris, de rats et de lapins montrent que la carbamazépine n'a pas ou n'a qu'un faible potentiel tératogène aux doses pertinentes chez l'homme. Sur base des études chez l'animal, un possible effet tératogène de la carbamazépine ne peut toutefois pas être exclu. Dans une étude sur la reproduction chez les rats, les jeunes allaités présentent une prise de poids plus faible en cas d'administration de 192 mg/kg par jour aux mères.

Carcinogénicité
Chez les rats traités pendant 2 ans par la carbamazépine, une incidence plus élevée a été signalée à la fois de tumeurs hépatocellulaires chez les femelles et de tumeurs bénignes des testicules chez les mâles. Rien n'indique cependant que ces observations soient pertinentes pour l'utilisation thérapeutique de la carbamazépine chez l'homme.

Génotoxicité
La carbamazépine ne s'est pas avérée génotoxique dans les études standard de mutagénicité sur des bactéries et des mammifères.

D'autres données non cliniques, issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique et répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Tegretol 200 mg : cellulose microcristalline, carmellose sodique, acide silicique colloïdal, stéarate de magnésium.
Tegretol CR 200 mg et 400 mg: acide silicique colloïdal, éthylcellulose, alcool cétylique, laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, polyacrylate, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, talc, hypromellose, hydroxystéarate de macrogolglycérol, oxyde de fer rouge et jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171).
Tegretol sirop : cellulose dispersée, solution de sorbitol à 70 %, propylèneglycol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, hydroxyéthylcellulose, stéarate de macrogol 400, acide sorbique, saccharine sodique, arôme caramel synthétique, eau déminéralisée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Tegretol : 2 ans
Tegretol CR : 2 ans
Tegretol sirop : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Tegretol : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver à l'abri de l'humidité.
Tegretol CR : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver à l'abri de l'humidité.
Tegretol sirop : A conserver à température ambiante (15- 25°C). A conserver à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tegretol 200 mg, Tegretol CR 200 mg et Tegretol CR 400 mg : emballages de 50 comprimés + U.D.
Tegretol 2 % sirop : flacon de 250 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Novartis Pharma SA, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde, Belgique.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tegretol 200 mg, comprimés
BE085617
LU: 2002100202

- 0699863 (1*50 cpr.)

Tegretol CR 200 mg, comprimés à libération modifiée
BE147831
LU: 2002100203

- 0699877 (1*50 cpr.)

Tegretol CR 400 mg, comprimés à libération modifiée
BE147725
LU: 2002100204

- 0699881 (1*50 cpr.)

Tegretol 2%, sirop
BE130286
LU: 2004098423

- 0705361 (1*1 flacon 250 mL)

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

Date de première autorisation :
Tegretol 200 mg : 19 juillet 1965
Tegretol CR 200 mg et Tegretol CR 400 mg : 9 juin 1989
Tegretol sirop : 22 février 1985
Date de dernier renouvellement : 5 novembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2026
Date d'approbation : 01/2026