

## **Annexe I**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatifs aux PSURs concernant la carbamazépine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

### **Interaction avec le brivaracétam**

Au vu des données disponibles sur l'interaction avec le brivaracétam issues de la littérature et des données incluses dans les informations sur le produit de brivaracétam, le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de la carbamazépine doivent être modifiées afin de refléter l'interaction entre la carbamazépine et le brivaracétam.

### **Hyperammoniémie**

Au vu des données disponibles sur l'hyperammoniémie issues de la littérature et de notifications spontanées, notamment certains cas sans antécédents médicaux confondants, avec un délai d'apparition plausible, et l'interruption et/ou un rechallenge positif, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la carbamazépine et l'hyperammoniémie est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur les produits contenant de la carbamazépine doivent être modifiées en conséquence.

### **Utilisation pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer**

Au vu des données disponibles sur l'utilisation pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer issues de la littérature, d'études non interventionnelles (y compris des registres) et de notifications spontanées, le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de la carbamazépine qui n'ont pas de libellés similaires doivent être modifiées afin de refléter les informations sur les risques associés à l'utilisation pendant la grossesse, la nécessité d'une contraception efficace et d'une prise en charge adaptée en terme d'informations et conseils aux femmes en âge de procréer, y inclus la possibilité d'une absence d'efficacité de la contraception en raison d'une possible interaction de la carbamazépine avec la contraception hormonale

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la carbamazépine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la carbamazépine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSURs, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant la carbamazépine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

#### **Résumé des caractéristiques du produit**

- Rubrique 4.4

Les informations doivent être incluses ou mises à jour comme suit:

##### **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 <nom du produit> 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.**

- Rubrique 4.5

La rubrique «Interactions» doit être modifiée comme suit:

*Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du métabolite actif carbamazépine-10,11-époxyde:*

[...]

*Étant donné que des taux plasmatiques élevés de carbamazépine-10,11-époxyde peuvent entraîner des effets indésirables (par exemple, vertiges, somnolence, ataxie, diplopie), la dose de <carbamazépine ou nom du produit> doit être ajustée en conséquence et/ou les taux plasmatiques doivent être surveillés en cas d'utilisation concomitante avec les substances décrites ci-dessous:*

*Antiépileptiques: progabide, acide valproïque, valnoctamide, valpromide, primidone, **brivaracétam.***

- Rubrique 4.6

Les informations doivent être incluses ou mises à jour comme suit:

### **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, X 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 et d'autres anomalies impliquant différents organes ont été rapportées chez les enfants de femmes traitées par carbamazépine pendant la grossesse. Une surveillance prénatale spécialisée de ces malformations 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 <nom du produit> 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.**

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Troubles du métabolisme et de la nutrition» avec une fréquence *indéterminée*:

### **Hyperammoniémie**

#### **Notice**

- Rubrique 2

Sous-rubrique: «Avertissements et précautions»

...

**X peut provoquer des anomalies chez l'enfant à naître lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception**

**efficace pendant le traitement par X et pendant les deux semaines suivant l'administration de la dernière dose (voir «Grossesse et allaitement»).**

...

Sous-rubrique «Autres médicaments et X»

...

**Contraceptifs hormonaux, tels que pilules, patchs, injections ou implants.**

**X peut affecter le fonctionnement des contraceptifs hormonaux et les rendre moins efficaces dans la prévention de la grossesse. Adressez-vous à votre médecin, qui discutera avec vous du type de contraception le plus approprié à utiliser pendant que vous prenez X.**

Sous-rubrique «Grossesse, allaitement et fertilité»

**X peut provoquer des malformations congénitales et autres anomalies du développement. Si vous prenez X pendant la grossesse, votre bébé présente jusqu'à 3 fois plus de risques d'avoir une anomalie congénitale que ceux de femmes ne prenant pas de médicament antiépileptique. Des anomalies congénitales majeures, notamment une anomalie du tube neural (ouverture de la colonne vertébrale), une malformation du visage, telle que la fente de la lèvre supérieure et du palais, une malformation du crâne, des anomalies du cœur, une malformation du pénis impliquant l'orifice urinaire (hypospadias) et des anomalies au niveau des doigts ont été signalées. Votre bébé doit être étroitement surveillé si vous avez pris X pendant la grossesse.**

**Des problèmes neuro-développementaux ont été rapportés chez des bébés nés de mères ayant utilisé X pendant la grossesse. Certaines études ont montré que la carbamazépine affecte le neuro-développement des enfants exposés à la carbamazépine au cours de la grossesse, tandis que d'autres études n'ont pas retrouvé un tel effet. La possibilité d'un effet sur le développement neurologique ne peut être exclue.**

**Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par X. X peut affecter la manière dont les contraceptifs hormonaux, tels que la pilule contraceptive (contraceptive), fonctionnent et les rendre moins efficaces pour éviter une grossesse. Adressez-vous à votre médecin qui discutera avec vous du type de contraception le plus approprié à utiliser pendant que vous prenez X. Si le traitement par X est interrompu, vous devez continuer à utiliser une contraception efficace pendant deux semaines supplémentaires après l'arrêt du traitement.**

**Si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous planifiez une grossesse, n'interrompez pas votre contraception ou votre traitement antiépileptique avant d'en avoir parlé à votre médecin. Il prendra les mesures appropriées pour éviter d'exposer le bébé à la carbamazépine.**

**Si vous êtes ou pensez être enceinte, contactez immédiatement votre médecin. Vous ne devez pas interrompre brutalement votre traitement avant d'en avoir discuté avec votre médecin. L'arrêt de X sans avis médical risquerait de provoquer des crises d'épilepsie qui pourraient être dangereuses pour vous et votre enfant. Votre médecin pourrait décider de changer votre traitement.**

**Si vous prenez X pendant la grossesse, votre bébé risque également de présenter des saignements après l'accouchement. Votre médecin peut vous donner, à vous et à votre bébé, un médicament pour éviter cela.**

Sous-rubrique «Autres médicaments et X»

[...]

Autres médicaments antiépileptiques [...] **brivaracétam.**

- Rubrique 4

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

**taux élevés d'ammoniaque dans le sang (hyperammoniémie). Les symptômes de l'hyperammoniémie peuvent être les suivants: irritabilité, confusion, vomissements, perte d'appétit et somnolence.**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	31 octobre 2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	30 décembre 2021