

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Conclusions Scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR pour le zonisamide, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

« L'utilisation pendant la grossesse » est un risque potentiel important pour le zonisamide. Le zonisamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace sauf en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les données cliniques sur les risques potentiels de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux associés à l'utilisation du zonisamide pendant la grossesse sont très limitées et ces risques restent inconnus. Les informations actuelles sur le produit indiquent que le risque potentiel de l'utilisation du zonisamide pendant la grossesse chez l'Homme est inconnu, cependant, elles ne font pas spécifiquement référence aux risques de malformation congénitale et de troubles neurodéveloppementaux. Il est considéré que les informations sur le produit doivent clairement refléter les connaissances scientifiques actuellement disponibles concernant ces risques potentiels, afin de garantir que les professionnels de santé et les patientes soient correctement informés de ce qui est connu concernant les risques associés à l'utilisation pendant la grossesse. En outre, les mesures de réduction des risques relatives à l'utilisation chez les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse énoncées dans les informations sur le produit doivent être modifiées. Compte tenu de l'obligation pour les femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace tout au long du traitement et des incertitudes quant aux risques pour le fœtus associés à l'utilisation pendant la grossesse, un test de grossesse doit être considéré avant le début du traitement pour exclure une grossesse, comme cela est recommandé pour d'autres médicaments antiépileptiques. De plus, les informations sur le produit doivent clairement indiquer que la réévaluation du traitement antiépileptique doit avoir lieu avant la conception et avant l'arrêt de la contraception, tandis que la nécessité d'un examen urgent par le médecin traitant de la patiente en cas de grossesse suspectée ou confirmée doit être clairement indiquée dans les informations sur le produit. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant du zonisamide doivent être modifiées en conséquence.

Le CMPP 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 au zonisamide, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du zonisamide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la ou des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.

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)

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par <X> et pendant un mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). <X> ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer **traitées par le zonisamide** doivent avoir l'avis **médical** d'un spécialiste, ~~en ce qui concerne~~ **La femme doit être pleinement informée et comprendre** les effets possibles de <X> sur le fœtus et les risques doivent être discutés avec la patiente au regard du bénéfice avant l'instauration du traitement. **Avant l'initiation du traitement par <X> chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être considéré.** Les femmes qui envisagent une grossesse doivent consulter leur spécialiste pour réévaluer le traitement par <X> et envisager d'autres options thérapeutiques **avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer de contacter immédiatement leur médecin si elles sont enceintes ou pensent être enceintes et qu'elles prennent du <X>.** En cas de traitement par <X>, le médecin doit vérifier que sa patiente est bien informée de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive efficace appropriée et déterminer si les contraceptifs oraux, ou les doses de leurs composants, sont suffisants en fonction de chaque patiente.

- Rubrique 4.6

De nouvelles informations concernant le(s) risque(s) du produit lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse doivent être ajoutées comme suit :

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par <X> et pendant un mois après l'arrêt du traitement.

<X> ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si le bénéfice potentiel est considéré comme justifiant le risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer traitées par le zonisamide doivent recevoir l'avis médical d'un spécialiste. **La femme doit être pleinement informée et comprendre les effets possibles de <X> sur le fœtus et les risques doivent être discutés avec la patiente au regard du bénéfice avant l'initiation du traitement. Avant l'initiation du traitement le zonisamide chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être considéré.** Les femmes qui envisagent une grossesse doivent consulter leur spécialiste pour réévaluer le traitement par le zonisamide et envisager d'autres options thérapeutiques **avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.**

Comme avec tous les médicaments antiépileptiques, le traitement doit toujours être arrêté progressivement pour éviter la survenue intercurrente de crises qui peuvent avoir des conséquences graves pour la mère et pour l'enfant à naître. Le risque d'anomalie congénitale est multiplié par 2 ou 3 pour les enfants des femmes traitées par un traitement antiépileptique. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et une anomalie du tube neural. Un traitement comportant plusieurs médicaments antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales comparativement à une monothérapie.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de <X> chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). **Chez l'Homme, le risque potentiel de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux en clinique n'est pas connu.**

Les données obtenues à partir d'un registre suggèrent une augmentation de la proportion d'enfants de faible poids de naissance (FPN), prématurés ou petits pour l'âge gestationnel (PAG). Ces augmentations sont de l'ordre de 5 à 8 % pour les enfants de FPN, de 8 à 10 % pour ceux nés prématurément et de 7 à 12 % pour ceux PAG, tous ces pourcentages ayant été comparés avec ceux de mères traitées par de la lamotrigine en monothérapie.

<X> ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins d'une nécessité absolue et uniquement si celui-ci considère que le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus. En cas de traitement par <X> pendant la grossesse, les patientes doivent être bien informées du risque potentiel pour le fœtus et l'utilisation de la dose minimale efficace et une surveillance étroite sont conseillées.

[...]

Modifications à inclure dans les rubriques concernées de la notice (nouveau texte **souligné et en gras**, texte supprimé ~~barré~~)

Rubrique 2. Ce que vous devez savoir avant de prendre <X>

[...]

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser un moyen de contraception approprié pendant votre traitement par <X> et pendant un mois après l'arrêt de celui-ci.

~~Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.~~ **Si vous avez un projet de grossesse, parlez à votre médecin de la possibilité de passer à d'autres traitements adaptés avant d'arrêter la contraception et avant de tomber enceinte. Si vous êtes ou pensez être enceinte, informez immédiatement votre médecin.** Vous ne devez pas arrêter votre traitement sans en parler à votre médecin.

Vous ne devez prendre <X> pendant la grossesse que si votre médecin vous l'a prescrit. Les études ont montré un risque plus élevé d'anomalies congénitales chez les enfants des femmes traitées par des médicaments antiépileptiques. **Le risque de malformations congénitales ou de troubles neurodéveloppementaux (problèmes de développement du cerveau) pour votre enfant après avoir pris <X> pendant votre grossesse est inconnu.** Une étude a montré que les enfants nés de mères traitées par le zonisamide pendant la grossesse étaient plus petits que prévu pour leur âge à la naissance, comparativement à des enfants nés de mères traitées par la lamotrigine en monothérapie. Assurez-vous d'être bien informée sur les risques et les bénéfices liés à l'utilisation du zonisamide pour votre épilepsie pendant la grossesse.

Ne pas allaiter pendant le traitement avec <X> et dans le mois suivant l'arrêt de celui-ci.

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets du zonisamide sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal ont mis en évidence des modifications de la fertilité.

[...]