

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
09 janvier 2013

TEGRETOL 200 mg comprimé sécable

B/50 (CIP : 3400931035459)

TEGRETOL 20 mg/ml suspension buvable

Flacon de 150 ml (CIP : 3400932956395)

TEGRETOL LP 200 mg comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 3400933148744)

TEGRETOL LP 400 mg comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 3400932984312)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	carbamazépine
Code ATC (année)	N03AF01 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p><u>Epilepsie</u> Chez l'adulte soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ; - traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. <p>Chez l'enfant soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ; - traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques. <p><u>Psychiatrie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium. - traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. <p><u>Douleurs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien. - traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	TEGRETOL 200 mg comprimé : 3 mars 1995 TEGRETOL 20 mg/ml suspension buvable : 3 mars 1995 TEGRETOL LP 200 mg et 400 mg comprimé : 29 décembre 1987
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	Année 2012 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AF Dérivés du carboxamide N03AF01 Carbamazépine
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 28 février 2008).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Epilepsie

Chez l'adulte :

soit en monothérapie ;

soit en association à un autre traitement antiépileptique ;

- traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ;
- traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.

Chez l'enfant :

soit en monothérapie ;

soit en association à un autre traitement antiépileptique ;

- traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ;
- traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.

Psychiatrie

- Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium.
- Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Douleurs

- Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien.
- Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 5 juillet 2006, les RCP de TEGRETOL et TEGRETOL LP ont fait l'objet de plusieurs mises à jour.

La rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » a notamment fait l'objet des ajouts suivants :

- Ajout de mises en garde sur le risque de réactions dermatologiques sévères et le risque suicidaire ;
- Ajout des précautions d'emploi suivantes :
 - o « l'instauration du traitement on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement. »
 - o « L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par la carbamazépine. »
 - o « La carbamazépine peut entraîner des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions pluriviscérales qui peuvent concerner la peau, le foie, les organes hématopoïétiques et le système lymphatique ou d'autres organes, isolément ou dans le cadre de réactions polysystémiques. »

Les effets indésirables suivants ont été ajoutés ou précisés :

Effets neurologiques :

Très rare : syndrome malin des neuroleptiques.

Effets hématologiques :

Très rare : pancytopénie, anémie, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive.

Effets cardiovasculaires :

Très rare : embolie pulmonaire

Effets cutanés :

Très rare : syndrome de Stevens-Johnson*, syndrome de Lyell*

**dans certains pays asiatiques, ce syndrome a été rapporté comme rare.*

Effets hépatiques :

Exceptionnels cas de syndrome de disparition des voies biliaires.

Réactions d'hypersensibilité

Rare : hépatite pouvant être sévère et syndrome de disparition des canaux biliaires peuvent être associées dans le cadre de ce syndrome.

Le libellé de la rubrique « grossesse » a fait l'objet de plusieurs actualisations.

Les modifications des RCP de TEGRETOL et TEGRETOL LP sont détaillées en annexe.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), il a été observé 342 247 prescriptions de TEGRETOL LP comprimé, 58 247 prescriptions de TEGRETOL comprimé et 5 643 prescriptions de TEGRETOL suspension buvable.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Epilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et épilepsies généralisées chez l'adulte et chez l'enfant

La carbamazépine reste un traitement de première intention des épilepsies partielles chez l'adulte et l'enfant¹. La carbamazépine peut s'envisager en seconde intention dans les crises généralisées tonico-cloniques en tenant compte du risque d'aggravation des absences et des myoclonies. Les formes galéniques à libération contrôlée permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes à deux.

4.4.2 Etats d'excitation maniaque ou hypomaniaque et prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium

D'après les recommandations formalisées d'experts sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire de 2010², le traitement des épisodes aigus maniaques, mixtes et hypomaniaques des troubles bipolaires repose en première intention sur le lithium, le divalproate de sodium/valpromide³ ou un antipsychotique en monothérapie. La carbamazépine reste un traitement de seconde intention des épisodes maniaques du trouble bipolaire.

Dans la prévention des récurrences, il est recommandé soit de poursuivre le traitement de la phase aiguë ayant été efficace (si les molécules en cours présentent un effet préventif), soit de proposer une thérapeutique médicamenteuse ayant un effet préventif spécifique de la polarité prédominante du trouble. La carbamazépine reste un traitement de première intention dans la prévention des récurrences maniaques.

4.4.3 Névralgies du trijumeau et du glossopharyngien et douleurs neuropathiques de l'adulte

La carbamazépine reste un traitement médical de référence de la névralgie essentielle du trijumeau et du glossopharyngien^{4,5}. Dans les autres douleurs neuropathiques, la carbamazépine n'est pas un traitement recommandé.

¹ National Institute for health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Jan. 2012.

² Llorca et al. Recommandations formalisées d'experts. L'Encéphale (2010) Supplément 4, S86–S102

³ Selon les RCP, le valpromide et le divalproate de sodium sont indiqués en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium

⁴ SINDOU M et al. Aspects cliniques et thérapeutiques des névralgies essentielles du trijumeau et du glossopharyngien, EMC (Elsevier Masson), Neurologie, 17-023-A-80, 2007.

⁵ Neuropathic pain: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision: N. Attal et al.; EJoN, Volume 17, 2010

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 juillet 2006 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

5.1.1 Epilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et épilepsies généralisées chez l'adulte et chez l'enfant

Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. Les crises prolongées peuvent engager le pronostic vital et/ou fonctionnel.

La carbamazépine entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la carbamazépine dans ces indications est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEGRETOL et TEGRETOL LP reste important dans des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et dans le traitement des épilepsies généralisées chez l'adulte et chez l'enfant en monothérapie ou en association à d'autres traitements antiépileptiques.

5.1.2 Etats d'excitation maniaque ou hypomaniaque et prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium

Le trouble bipolaire entraîne pour le patient une vulnérabilité chronique en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes et nécessite une prise en charge à long terme.

Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

La carbamazépine entre dans le cadre d'un traitement symptomatique des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et dans le cadre d'un traitement préventif des rechutes.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la carbamazépine dans ces indications est moyen dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et important dans la prévention des rechutes notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEGRETOL et TEGRETOL LP reste important dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et dans la prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium.

5.1.3 Névralgie du trijumeau et du glosso-pharyngien

Les douleurs résultant des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien sont très intenses. Ces pathologies sont rares mais très invalidantes. Elles peuvent prendre un caractère chronique. Leur retentissement peut être important et à l'origine d'une altération marquée de la qualité de vie.

La carbamazépine entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la carbamazépine est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEGRETOL et TEGRETOL LP reste important dans le traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien.

5.1.4 Douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques désignent l'ensemble des douleurs liées à une lésion ou à un dysfonctionnement du système nerveux. Elles peuvent être liées à des lésions du système nerveux périphérique (neuropathie du diabète, algies post-zostériennes, lésions nerveuses traumatiques) ; les causes centrales les plus fréquentes sont les traumatismes médullaires, les accidents vasculaires cérébraux et la sclérose en plaques. Les tableaux cliniques sont très souvent complexes ; chez un même patient, différents symptômes peuvent co-exister associant douleurs spontanées continues et/ou paroxystiques et douleurs provoquées : allodynies et hyperalgies. Caractérisées par leur évolution chronique et leur résistance au traitement médical, ces douleurs peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.

La carbamazépine entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la carbamazépine à court terme est modeste et reste à évaluer dans différents types de neuropathie. Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme reste à évaluer.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEGRETOL et TEGRETOL LP reste modéré dans le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ANNEXE. Rectificatifs de l'AMM au cours des 5 dernières années

Description	Nouveau libellé
Rectificatif du 18 mai 2006 = actualisation de la rubrique « Grossesse et allaitement » des spécialités à base de carbamazépine (mise à jour des sections 4.4 et 4.6)	
Ajout en <u>4.4 Précaution d'emploi</u>	<ul style="list-style-type: none"> - A l'instauration du traitement on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte et on instaurera une méthode de contraception efficace avant la mise sous traitement. - L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par la carbamazépine.
Modification du libellé <u>4.6 Grossesse et allaitement</u>	<p><u>Grossesse :</u></p> <p>Dans l'espèce humaine, la carbamazépine entraîne un risque de malformations 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont, des anomalies de fermeture du tube neural (0,5 à 1%), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias.</p> <p>L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations.</p> <p><u>Si une grossesse est envisagée :</u></p> <p>Cette situation est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement et d'envisager le recours à d'autres thérapeutiques.</p> <p>Si la carbamazépine devait être maintenue, le bénéfice d'une supplémentation en acide folique sur les malformations décrites ci-dessus n'est pas étayé à ce jour. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/jour, 1 mois avant et 2 mois après la conception.</p> <p><u>Pendant la grossesse :</u></p> <p>Si un traitement par carbamazépine est maintenu, il conviendra d'administrer la posologie minimale efficace.</p> <p>Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.</p> <p><u>Avant l'accouchement :</u></p> <p>Les inducteurs enzymatiques peuvent parfois provoquer chez le nouveau-né de mère traitée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un syndrome hémorragique survenant dans les 24 premières heures de vie. Une prévention par vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et l'administration de vitamine K1 par voie parentérale (IM ou IV) à la naissance chez le nouveau-né semblent efficaces. - des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, qu'une supplémentation de la mère en vitamine D au cours du 3^{ème} trimestre semble pouvoir prévenir. <p><u>Chez le nouveau-né :</u></p> <p>Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permettant pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.</p> <p><u>Allaitement :</u></p> <p>L'allaitement est déconseillé en raison du passage non négligeable de la carbamazépine dans le lait maternel.</p>
Rectificatif du 20 décembre 2006 = actualisation de la rubrique « Grossesse et allaitement » des spécialités à base de carbamazépine (mise à jour de la section 4.6)	
Ajout en <u>4.6 Grossesse et allaitement</u>	Les études concernant le développement intellectuel des enfants exposés in utero à la carbamazépine ne permettent pas de

	<p>conclure mais ne semblent pas en faveur d'un effet de la carbamazépine.</p> <p>Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces premiers résultats.</p>
Rectificatifs du 20 (Tégrétol® 200 mg et Tégrétol® suspension buvable) et du 26 novembre 2007 (Tégrétol® LP) = mise à jour des sections 4.3, 4.4, 4.5 et 4.8	
<p>Modification d'un item en <u>4.3 Contre-indication</u></p> <p>Ancien libellé : <i>Antécédent de porphyrie aigüe intermittente</i></p>	<p>Nouveau libellé : <i>Antécédent de porphyrie hépatique (ex : porphyrie aigüe intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive)</i></p>
<p>Ajout en <u>4.4 Précaution d'emploi</u></p>	<p>La carbamazépine peut entraîner des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions pluriviscérales qui peuvent concerner la peau, le foie, les organes hématopoïétiques et le système lymphatique ou d'autres organes, isolément ou dans le cadre de réactions polysystémiques.</p>
<p>Ajout en <u>4.5 Interactions médicamenteuses</u></p>	<p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>Inhibiteurs des tyrosines kinases</p> <p>Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.</p>
<p>Ajout et précisions en <u>4.8 Effets indésirables</u></p>	<p><u>Effets neurologiques</u> :</p> <p>Très rare : syndrome malin des neuroleptiques.</p> <p><u>Effets hématologiques</u> :</p> <p>Très rare : pancytopenie, anémie, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive.</p> <p><u>Effets cardiovasculaires</u> :</p> <p>Très rare : embolie pulmonaire</p>
Rectificatif du 3 novembre 2008 = suite au risque potentiel d'idées et de comportements suicidaires avec les antiépileptiques suivant les conclusions du Pharmacovigilance Working Party (juillet 2008) (mise à jour des sections 4.2, 4.4 et 4.8)	
<p>Ajout en <u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></p>	<p>Une recherche de l'allèle HLA B1502 devrait être effectuée autant que possible avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine chez les sujets d'origines Thaïlandaise ou chinoise Han.</p>
<p>Ajout en <u>4.4 Mises en garde</u></p>	<p><u>Réactions dermatologiques sévères</u></p> <p>Des réactions dermatologiques sévères incluant des Nécroses Epidermiques Toxiques (TEN appelé également syndrome de Lyell) et des syndromes de Stevens Jones (SJS) ont été rapportées très rarement avec Tégrétol. Si les signes ou symptômes évocateurs d'un SJS ou d'un TEN apparaissent, Tégrétol doit être arrêté immédiatement.</p> <p>Il a été observé que la présence du HLA B1502 chez les sujets d'origines thaïlandaise ou Chinoise Han a été fortement associée au risque de réaction cutanée sévère de type SJS ou TEN lors d'un traitement par carbamazépine. Il est recommandé d'effectuer, dans la mesure du possible, une recherche de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine.</p> <p>Si le résultat de ce test est positif, la carbamazépine ne devrait pas être instaurée chez ces patients ; à l'exception des situations ou aucune autre alternative n'est envisageable.</p> <p>Les patients pour lesquels la recherche de l'allèle HLA B1502 est</p>

	<p>négative ont un risque faible de développer une réaction de type SJS ou Lyell, mais ce risque ne doit pas être négligé.</p> <p>Les données sont insuffisantes pour préciser si tous les sujets originaires d'Asie du sud est présentent ce risque majoré.</p> <p>Dans la population caucasienne la présence de l'allèle HLS B1502 n'a pas été associée à un risque majoré de SJS ou de Lyell.</p> <p><u>Risque suicidaire</u></p> <p>Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des Aes dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la carbamazépine. Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et aux personnels soignants) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.</p>
Précision (ajout d'un astérisque) en 4.8 Effets indésirables	<p><u>Effets cutanés :</u></p> <p>Très rare : syndrome de Stevens-Johnson*, syndrome de Lyell*</p> <p><i>* dans certains pays asiatiques, ce syndrome a été rapporté comme rare.</i></p>
Rectificatifs du 7 mars (Tégréto[®] 200 mg et Tégréto[®] LP) et du 17 mars 2011 (Tégréto[®] suspension buvable) = mise à jour des sections 4.3, 4.4, 4.5 et 4.8	
Précision d'un item en 4.3 Contre-indications Ancien libellé : <i>Hypersensibilité connue à la carbamazépine ou à un des composants de la formulation</i>	Nouveau libellé : <i>Hypersensibilité connue à la carbamazépine ou à l'un des excipients</i>
Modification de libellé en 4.4 Mises en garde Ancien libellé : <i>Ce médicament contient du sorbitol. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose</i> et ajout en 4.4 Mises en garde	<p>Nouveau libellé : <i>Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie métabolique héréditaire).</i></p> <p><i>En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré.</i></p> <p>Ce médicament contient du parahydrobenzoate et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).</p>
Ajout en 4.5 Interactions médicamenteuses	<p><u>Associations déconseillées :</u></p> <p>Bosentan : risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.</p> <p>Dronédarone : diminution importante des concentrations plasmatiques de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.</p> <p>Fentanyl : diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine. Préférer une autre morphinique.</p> <p>Miansérine : risque d'inefficacité de la miansérine.</p> <p>Nimodipine : diminution des concentrations plasmatiques de</p>

	<p>l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.</p> <p>Sertraline : risque d'inefficacité du traitement antidépresseur. Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage. Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de carbamazépine et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par l'antidépresseur sérotoninergique et après son arrêt.</p> <p>Simvastatine : diminution importante des concentrations plasmatiques de simvastatine par augmentation de son métabolisme.</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :</u></p> <p>Déférasirox : risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox.</p> <p>Fluconazole \geq 200 mg/jour : augmentation possible des effets indésirables de la carbamazépine. Adapter la posologie de carbamazépine, pendant et après le traitement antifongique.</p> <p>Immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus) : diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.</p> <p>Ivabradine : risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.</p> <p>Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de la carbamazépine.</p> <p>Métronidazole : diminution des concentrations plasmatiques de métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.</p> <p>Propafénone : diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.</p> <p><u>Associations à prendre en compte :</u></p> <p>Autres médicaments hyponatrémisants : majoration du risque d'hyponatrémie</p> <p>Rivaroxaban : diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.</p>
<p>Ajout en <u>4.8 Effets indésirables</u></p>	<p><u>Effets hépatiques :</u></p> <p>Exceptionnels cas de syndrome de disparition des voies biliaires.</p> <p><u>Réactions d'hypersensibilité</u></p> <p>Rare : hépatite pouvant être sévère et syndrome de disparition des canaux biliaires peuvent être associées dans le cadre de ce syndrome.</p>