

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за карбамазепин, научните заключения са, както следва:

Взаимодействие с бриварацетам

С оглед на наличните данни относно взаимодействието с бриварацетам от литературата и от информацията, включена в продуктова информация на бриварацетам, PRAC заключава, че продуктова информация на продуктите, съдържащи карбамазепин, трябва да бъде изменена, за да се отрази взаимодействието между карбамазепин и бриварацетам.

Хиперамонемия

С оглед на наличните данни относно хиперамонемия от литературата и от спонтанни съобщения, включващи и някои случаи с липса на съответна анамнеза, правдоподобното време до първа поява, отшумяване на реакцията след спиране на лекарството и/или повторна поява на реакцията при възобновяване на приема, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между карбамазепин и хиперамонемия е най-малкото възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктова информация за продуктите, съдържащи карбамазепин, трябва да бъде съответно изменена.

Употреба по време на бременност и при жени с детероден потенциал

С оглед на наличните данни относно употребата по време на бременност и при жени с детероден потенциал от литературата, неинтервенционалните проучвания (вкл. регистри) и спонтанните съобщения, PRAC заключава, че продуктова информацията на продуктите, съдържащи карбамазепин, които нямат подобни текстове, трябва да бъде изменена, за да се отрази информацията относно рисковете, свързани с употребата по време на бременност, необходимостта от ефективна контрацепция и консултации при жени с детероден потенциал, както и потенциала за взаимодействие с хормонални контрацептиви, което потенциално води до липса на тяхната ефикасност.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за карбамазепин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) карбамазепин, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи карбамазепин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Информацията трябва да бъде включена или актуализирана, както следва:

Жени с детероден потенциал

Употребата на карбамазепин може да доведе до увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Пренаталната експозиция на карбамазепин може да увеличи рисковете за поява на сериозни вродени малформации и други неблагоприятни последици за развитието (вж. точка 4.6).

Карбамазепин не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, освен ако се прецени, че ползите надхвърлят рисковете и след като внимателно са обмислени подходящите алтернативни възможности за лечение.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат напълно информирани за потенциалния риск за плода, ако приемат карбамазепин по време на бременност.

Преди започване на лечение с карбамазепин при жена с детероден потенциал трябва да се прецени дали да се направи тест за бременност.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и две седмици след спиране на лечението. Поради ензимна индукция карбамазепин може да компрометира ефекта на хормоналните контрацептиви, затова жените с детероден потенциал трябва да се консултират относно употребата на други ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.5 и 4.6).

На жените с детероден потенциал трябва да се обясни, че е необходимо да се консултират с лекаря си веднага, щом започнат да планират бременност, за да обсъдят преминаването към алтернативни възможности за лечение преди зачеването и преди да е прекъсната контрацепцията (вж. точка 4.6).

На жените с детероден потенциал, които приемат карбамазепин, трябва да се обясни, че е необходимо да се свържат незабавно с лекаря си, ако забременеят или считат, че може да са бременни.

- Точка 4.5

Точката относно взаимодействията трябва да се измени, както следва:

Вещества, които може да повишат плазмените нива на активния метаболит карбамазепин-10,11-епоксид:

[...]

Тъй като повишените плазмени нива на карбамазепин-10,11-епоксид може да доведат до нежелани реакции (напр. замаяност, сънливост, атаксия, диплопия), дозата на <карбамазепин или име на продукта> трябва да се коригира по подходящ начин и/или плазмените нива да се наблюдават при едновременна употреба с веществата, описани по-долу:

Антиепилептични средства: прогабид, валпроева киселина, валноктамид, валпромид, примидон, **бриварацетам.**

- Точка 4.6

Информацията трябва да бъде включена или актуализирана, както следва:

Бременност

Риск, общ за антиепилептичните лекарствени продукти

Всички жени с детероден потенциал, които са на антиепилептично лечение, и по-специално жени, които планират бременност или са бременни трябва да се консултират с медицински специалист по отношение на потенциалните рискове за плода, произтичащи както от припадъците, така и от антиепилептично лечение.

Трябва да се избягва внезапно прекъсване на лечението с антиепилептични лекарства (АЕЛ), тъй като това може да доведе до припадъци, които биха могли да имат сериозни последици за жената и плода.

За лечение на епилепсия при бременност, винаги когато е възможно, за предпочитане е да се използва монотерапия, тъй като лечението с няколко АЕЛ може да бъде свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото при монотерапия, в зависимост от съответните АЕЛ.

Рискове, свързани с карбамазепин

Х преминава през плацентата при хора. Експозиция на карбамазепин през плацентата може да увеличи рисковете от вродени малформации и да доведе до други неблагоприятни последици за развитието. При хора експозицията на карбамазепин по време на бременност се свързва с от 2 до 3 пъти по-висока честота на големи малформации в сравнение с общата популация, при която честота е 2–3 %. В поколението на жени, използвали карбамазепин по време на бременност, са съобщавани малформации, като например дефекти на невралната тръба (spina bifida), краниофациални дефекти като цепка на устната/небцето, сърдечносъдови малформации, хипоспадия, хипоплазия на пръстите и други аномалии, свързани с различни системи на организма. Препоръчва се специализирано пренатално наблюдение за тези малформации. При деца, родени от жени с епилепсия, при които карбамазепин е прилаган самостоятелно или в комбинация с други АЕЛ по време на бременност, е съобщено за нарушение в развитието на нервната система. Проучванията, изследващи риска от нарушения в развитието на нервната система при деца с експозиция на карбамазепин по време на бременност, са противоречиви и риск не може да се изключи.

Карбамазепин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако се прецени, че ползите надхвърлят рисковете и след като внимателно са обмислени подходящите алтернативни възможности за лечение. Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира рисковете от приема на карбамазепин по време на бременност.

Данните показват, че рискът от развитие на малформации при употребата на карбамазепин може да зависи от дозата. Ако след внимателна оценка на рисковете и ползите няма подходяща алтернативна възможност за лечение и лечението с карбамазепин се продължи, трябва да се използва монотерапия с най-ниската ефективна доза карбамазепин, като се препоръчва проследяване на плазмените нива. Плазмената концентрация може да се поддържа в долната част на терапевтичния диапазон от 4 до 12 микрограма/ml, при условие че се поддържа контролът на припадъците.

Съобщава се, че някои антиепилептични лекарства като карбамазепин понижават серумните нива на фолиева киселина. Този дефицит може да допринесе за увеличаване на случаите на вродени дефекти в поколението на лекуваните жени с епилепсия. Препоръчва се допълнителен прием на фолиева киселина преди и по време на бременност. За да се предотвратят нарушения в кръвосъсирването при поколението, препоръчва се също на майката, както и на новороденото, да се дава витамин K1 по време на последните седмици от бременността.

Ако жената планира да забременее, трябва да се положат всички усилия, тя да премине на подходящо алтернативно лечение преди зачеването и преди да се прекъсне контрацепцията. Ако жената забременее докато приема карбамазепин, тя трябва да бъде насочена към специалист за преценка на лечението с карбамазепин и да се обмислят алтернативни възможности за лечение.

[...]

Жени с детероден потенциал

Карбамазепин не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, освен ако се прецени, че потенциалните ползи надхвърлят рисковете и след като внимателно са обмислени подходящите алтернативни възможности за лечение. Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира риска от потенциално увреждане на плода, ако карбамазепин се приема по време на бременност, и затова колко е важно да се планира всяка бременност. Преди започване на лечение с карбамазепин при жени с детероден потенциал трябва да се прецени дали да се направи тест за бременност.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и две седмици след спиране на лечението. Поради ензимна индукция карбамазепин може да доведе до терапевтичен неуспех на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5), затова жените с детероден потенциал трябва да се консултират относно употребата на други ефективни контрацептивни методи. Трябва да се използва най-малко един ефективен метод на контрацепция (напр. вътрематочно устройство) или две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод. При всеки отделен случай трябва да се оценяват индивидуалните обстоятелства и пациентът да участва в обсъждането при избора на контрацептивния метод.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на метаболизма и храненето“ с честота „неизвестна“:

Хиперамонемия

Листовка

- Точка 2

Подточка: „Предупреждения и предпазни мерки“

Съществува риск от увреждане на детето преди да се роди, ако X се използва по време на бременност. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с X и две седмици след последната доза (вижте Бременност и кърмене).

...

Подточка „Други лекарства и X“

...

Хормонални контрацептиви, напр. таблетки, пластири, инжекции или импланти.

X може да повлияе действието на хормоналните контрацептиви и да ги направи по-малко ефективни в предотвратяването на бременност. Говорете с Вашия лекар, който ще обсъди с Вас най-подходящия вид контрацепция, която да използвате, докато приемате X.

Подточка „Бременност, кърмене и фертилитет“

Употребата на X може да доведе до появата на големи вродени дефекти. Ако приемате X по време на бременност, при бебето Ви ще има до 3 пъти по-висок риск от развитие на вродени дефекти, в сравнение с бебетата на жени които не приемат антиепилептично лекарство. Съобщава се за големи вродени дефекти, включително дефекти на невралната тръба (отвор в гръбначния стълб), вродени дефекти на лицето, като например цепка на горната устна и небцето, вродени дефекти на главата, сърдечни дефекти, вродени дефекти на пениса, засягащи отвора на пикочните пътища (хипоспадия) и дефекти на пръстите. Ако сте приемали X по време на бременността бебето трябва да се наблюдава внимателно през цялата бременност.

При бебета, родени от майки, които са използвали X по време на бременността, са съобщени проблеми с развитието на нервната система (развитието на мозъка). Някои проучвания показват, че карбамазепин има отрицателно влияние върху развитието на нервната система на деца, изложени на карбамазепин в утробата, докато при други проучвания не е установен такъв ефект. Не може да се изключи възможността за влияние върху развитието на нервната система.

Ако сте жена в детеродна възраст и не планирате бременност, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с X. X може да повлияе на начина, по който действат хормоналните контрацептиви, като например противозачатъчните таблетки (за контрол на раждаемостта), и да намали ефективността им за предотвратяване на бременност. Говорете с Вашия лекар, който ще обсъди с Вас най-подходящия вид контрацепция, която да използвате, докато приемате X. Ако прекратите лечението с X, трябва да продължите да използвате ефективна контрацепция в продължение на още две седмици след спирането.

Ако сте жена в детеродна възраст и планирате бременност, говорете с Вашия лекар, преди да спрете контрацепцията и преди да забременеете, относно преминаването към други подходящи лечения, за да избегнете излагането на бебето на карбамазепин.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, незабавно уведомете Вашия лекар. Не трябва да спирате приема на Вашето лекарство, докато не сте обсъдили това с Вашия лекар. Спирането на приема на лекарството без консултация с Вашия лекар

може да предизвика припадъци, които могат да бъдат опасни за Вас и Вашето дете. Вашият лекар може да реши да промени лечението Ви.

Ако приемате X по време на бременност, бебето Ви е изложено също и на риск от проблеми с кръвосъсирването веднага след раждането. Вашият лекар може да предпише лекарство на Вас и Вашето бебе, за да предотврати това.

Подточка „Други лекарства и X“

[...]

Други лекарства за епилепсия [...] **бриварацетам.**

- Точка 4

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

високи нива на амоняк в кръвта (хиперамонемия). Симптомите на хиперамонемия могат да включват раздразнителност, объркване, повръщане, загуба на апетит и сънливост.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември 2021 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	31 октомври 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	30 декември 2021 г.