

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for carbamazepin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Interaktion med brivaracetam

På baggrund af de foreliggende data om interaktion med brivaracetam fra litteraturen og oplysninger i produktinformationen for brivaracetam konkluderede PRAC, at produktinformationen for lægemidler indeholdende carbamazepin bør ændres, så den afspejler interaktionen mellem carbamazepin og brivaracetam.

Hyperammonæmi

I lyset af de foreliggende data om hyperammonæmi fra faglitteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde fravær af relevant anamnese, sandsynlig tid til debut, positiv dechallenge og/eller rechallenge, finder PRAC, at en årsagssammenhæng mellem carbamazepin og hyperammonæmi i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder carbamazepin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Anvendelse under graviditet og hos kvinder i den fødedygtige alder

På baggrund af de foreliggende data fra faglitteraturen, ikke-interventionelle undersøgelser (herunder registre) og spontane indberetninger om anvendelse under graviditet og hos kvinder i den fødedygtige alder konkluderede PRAC, at produktinformationen for lægemidler indeholdende carbamazepin, som ikke har samme ordlyd, bør ændres, så den afspejler oplysningerne om risiciene ved brug under graviditet, behovet for effektiv prævention og rådgivning hos kvinder i den fødedygtige alder og muligheden for interaktion med hormonprævention, der potentielt kan medføre manglende virkning.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for carbamazepin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder carbamazepin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende carbamazepin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Oplysningerne bør medtages eller ajourføres som følger:

Kvinder i den fødedygtige alder

Carbamazepin kan forårsage fosterskader, hvis det gives til en gravid kvinde. Prænatal eksponering for carbamazepin kan øge risikoen for større medfødte misdannelser og andre negative udviklingsudfald (se pkt. 4.6).

Carbamazepin bør ikke anvendes til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene efter nøje overvejelse af andre egnede behandlingsmuligheder.

Kvinder i den fødedygtige alder bør informeres fuldt ud om den mulige risiko for fostret, hvis de tager carbamazepin under graviditet.

Før påbegyndelse af behandling med carbamazepin hos en kvinde i den fødedygtige alder bør graviditetstest overvejes.

Kvinder, der kan blive gravide, bør anvende sikker prævention under behandlingen og i to uger efter behandlingens afslutning. På grund af enzyminduktion kan carbamazepin medføre svigt i den terapeutiske effekt af hormonelle præventionsmidler. Derfor bør kvinder i den fødedygtige alder vejledes i brugen af andre effektive præventionsmetoder (se pkt. 4.5 og 4.6).

Kvinder i den fødedygtige alder bør rådgives om nødvendigheden af at kontakte lægen, så snart de planlægger graviditet, for at drøfte skift til anden behandling før undfangelse og for seponering af antikonception (se pkt. 4.6).

Kvinder, der kan blive gravide, bør rådes til straks at kontakte lægen, hvis de bliver gravide eller mener, at de kan være gravide, og tager carbamazepin.

- Pkt. 4.5

Afsnittet "Interaktioner" bør ændres som følger:

Midler, der kan øge plasmakoncentrationen af den aktive metabolit carbamazepin-10,11-epoxid:

[...]

Da forhøjet plasmakoncentration af carbamazepin-10,11-epoxid kan medføre bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed, ataksi, diplopi), bør doseringen af <carbamazepin eller produktnavn> justeres i overensstemmelse hermed, og/eller plasmaniveauet bør monitoreres ved samtidig anvendelse af nedenstående stoffer:

*Antiepileptika: progabid, valproinsyre, valnoctamid, valpromid, primidon, **brivaracetam**.*

- Punkt 4.6

Oplysningerne bør medtages eller ajourføres som følger:

Graviditet

Risiko forbundet med antiepileptiske lægemidler generelt

Alle kvinder i den fødedygtige alder i antiepileptisk behandling, og navnlig kvinder, der planlægger graviditet, og kvinder, der er gravide, bør have lægelig rådgivning om de potentielle risici for fostret, både ved krampeanfald og ved behandling med antiepileptika. Pludselig seponering af behandlingen med antiepileptika bør undgås, da dette kan føre til anfald, som kan få alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Når det er muligt, foretrækkes monoterapi til behandling af epilepsi under graviditet, da behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, afhængigt af de relaterede antiepileptika.

Risici forbundet med carbamazepin

X passerer placenta hos mennesker. Prænatal eksponering for carbamazepin kan øge risikoen for medfødte misdannelser og andre negative udviklingsudfald. Eksponering for carbamazepin under graviditet hos mennesker er forbundet med en 2-3 gange større hyppighed af misdannelser end hos befolkningen som helhed, der har en hyppighed på 2-3 %. Hos børn af kvinder, der fik carbamazepin under graviditeten, er der beskrevet misdannelser såsom neuralrørsdefekter (spina bifida), kraniofaciale defekter såsom læbespalte, kardiovaskulære misdannelser, hypospadi, hypoplasia af fingrene og andre anomalier, der involverer forskellige kropssystemer. Der anbefales specialiseret prænatal overvågning af disse misdannelser. Der er rapporteret om neuroudviklingsmæssige forstyrrelser hos børn født af kvinder med epilepsi, som fik carbamazepin alene eller i kombination med andre antiepileptika under graviditet. Studier vedrørende risikoen for neuroudviklingsmæssige forstyrrelser hos børn, der eksponeres for carbamazepin under graviditet, er modstridende, og det er ikke muligt at udelukke en risiko.

Carbamazepin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene vurderes at opveje risiciene efter nøje overvejelse af andre egnede behandlingsmuligheder. Kvinden bør være fuldt informeret om og forstå risiciene ved at tage carbamazepin under graviditet.

Dokumentationen tyder på, at risikoen for misdannelser med carbamazepin kan være dosisafhængig. Hvis der på baggrund af en omhyggelig vurdering af risici og fordele ikke findes egnede alternative behandlingsmuligheder, og behandlingen med carbamazepin fortsættes, bør der anvendes monoterapi og den laveste effektive dosis af carbamazepin, og det anbefales at monitorere plasmaniveauet. Plasmakoncentrationen kan opretholdes på den nedre side af det terapeutiske interval 4-12 mikrogram/ml, forudsat at anfaldskontrollen opretholdes.

Det er rapporteret, at visse antiepileptika såsom carbamazepin nedsætter niveauet af folat i serum. Denne mangel kan bidrage til øget forekomst af fødselsdefekter hos børn af kvinder behandlet for epilepsi. Tilskud af folsyre anbefales før og under graviditet. For at forebygge blødningsforstyrrelser hos børn anbefales det desuden, at vitamin K1 gives til moderen i de sidste uger af graviditeten og til det nyfødte barn.

Hvis en kvinde planlægger at blive gravid, bør der gøres alt for at skifte til en egnet alternativ behandling før undfangelse, og før seponering af svangerskabsforebyggelse. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun tager carbamazepin, bør hun henvises til en specialist for at revurdere behandlingen med carbamazepin og overveje alternative behandlingsmuligheder.

[...]

Kvinder i den fødedygtige alder

Carbamazepin bør ikke anvendes til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre den potentielle fordel vurderes at opveje risiciene efter nøje overvejelse af alternative egnede behandlingsmuligheder. Kvinden bør informeres fuldt ud om og forstå risikoen for potentiel skade på fostret, hvis carbamazepin tages under graviditet, og derfor vigtigheden af at planlægge graviditet. Graviditetstest bør overvejes hos kvinder i den fødedygtige alder før initiering af behandling med carbamazepin.

Kvinder, der kan blive gravide, bør anvende sikker prævention under behandlingen og i to uger efter behandlingens afslutning. På grund af enzyminduktion kan carbamazepin medføre svigt i den terapeutiske effekt af hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.5), hvorfor kvinder i den fødedygtige alder skal vejledes i brugen af andre effektive præventionsmetoder. Der bør anvendes mindst én sikker præventionsmetode (f.eks. spiral) eller to supplerende former for prævention, herunder en barrieremetode. De individuelle omstændigheder bør vurderes i hvert enkelt tilfælde, og patienterne bør inddrages i diskussionen om valg af præventionsmetode.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen "Metabolisme og ernæring" med hyppigheden *ikke kendt*:

Hyperammonæmi

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Underafsnit: "Advarsler og forsigtighedsregler"

...

Der er risiko for fosterskader, hvis X anvendes under graviditet. Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende effektiv prævention under behandling med X og i to uger efter den sidste dosis (se Graviditet og amning).

...

Underafsnittet "Brug af anden medicin sammen med X"

...

Hormonelle præventionsmidler, f.eks. piller, plastre, injektioner eller implantater.

X kan påvirke virkningen af hormonelle præventionsmidler og gøre dem mindre effektive til at forebygge graviditet. Tal med lægen, som vil drøfte med dig, hvilken type prævention der er bedst egnet til anvendelse, mens du tager X.

Underafsnittet "Graviditet, amning og frugtbarhed"

X kan forårsage alvorlige fødselsdefekter. Hvis du tager X under graviditeten, har dit barn op til tre gange så stor risiko for at få en fødselsdefekt end børn af kvinder, der ikke tager medicin mod epilepsi. Der er beskrevet alvorlige fødselsdefekter, herunder neuralrørsdefekt (åbning

i rygsøjlen), fødselsdefekt i ansigtet, f.eks. læbe- og ganespalte, fødselsdefekt i hovedet, hjertefejl, fosterskader i penis, som involverer urinåbningen (hypospadi) og fingerdefekter. Dit ufødte barn bør overvåges nøje, hvis du har taget X under graviditeten.

Der er rapporteret problemer med neuroudvikling (udvikling af hjernen) hos spædbørn født af mødre, der fik X under graviditeten. Nogle studier har vist, at carbamazepin påvirker neuroudviklingen negativt hos børn, der eksponeres for carbamazepin i livmoderen, mens andre studier ikke har fundet en sådan virkning. Det kan ikke udelukkes, at neuroudviklingen vil blive påvirket.

Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder og ikke planlægger at blive gravid, bør du bruge sikker prævention under behandling med X. X kan påvirke, hvordan hormonelle præventionsmidler, f.eks. p-piller (svangerskabsforebyggelse), virker og gør dem mindre effektive for så vidt angår forebyggelse af graviditet. Tal med lægen, som vil drøfte med dig, hvilken type prævention der er bedst at bruge, mens du tager X. Hvis behandlingen med X afbrydes, bør du fortsætte med at bruge sikker prævention i yderligere to uger efter seponering.

Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder og planlægger at blive gravid, skal du tale med lægen, før du holder op med at bruge prævention, og før du bliver gravid, om at skifte til andre egnede behandlinger for at undgå at udsætte det ufødte barn for carbamazepin.

Hvis du er eller tror du er gravid, skal du straks fortælle det til lægen. Du bør ikke holde op med at tage medicinen, før du har talt med lægen om det. Hvis du holder op med at tage medicinen uden at tale med lægen, kan det forårsage krampeanfald, som kan være farlige for dig og dit ufødte barn. Lægen kan beslutte at ændre din behandling.

Hvis du tager X under graviditeten, har dit barn også risiko for blødningsproblemer lige efter fødslen. Lægen kan give dig og dit barn medicin til forebyggelse heraf.

Underafsnittet "Brug af anden medicin sammen med X"

[...]

Andre lægemidler mod epilepsi [...] **brivaracetam.**

- Pkt. 4

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

højt ammoniakindhold i blodet (hyperammonæmi). Symptomerne på hyperammonæmi kan omfatte irritabilitet, konfusion, opkastning, appetitløshed og søvnighed.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	31. oktober 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30. december 2021