

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for felbamat er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

PRAC har gennemgået de tilgængelige data vedrørende risikoen for misdannelser og risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser efter eksponering for felbamat *in utero*, og under hensyntagen til den særlige risiko for hæmatotoksicitet og hepatotoksicitet var det nødvendigt at ændre produktresuméet for at informere om anvendelse under graviditet og amning.

Kliniske data vedrørende eksponering for felbamat *in utero* er begrænsede, og det er derfor ikke muligt at drage konklusioner om risikoen for disse misdannelser og risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser. Baseret på felbamats særlige toksicitet og under hensyntagen til data fra spontan rapportering efter markedsføring af lægemidlet var PRAC af den opfattelse, at følgende ændringer til produktinformationen var nødvendige med henblik på at informere sundhedspersonale og patienter:

- at kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og informeres om, at det er nødvendigt at planlægge graviditet. Derudover sænkede behandling med felbamat AUC for gestoden med 42% og AUC for ethinylestradiol med 13%, hvilket skal tages i betragtning i forbindelse med valg af sikker kontraception ved behandling med felbamat.
- at revurdere behovet for behandling med antiepileptika, når en kvinde planlægger at blive gravid og i tilfælde af graviditet.
- på grund af overførsel via placenta, med henblik på yderligere at styrke udsagn om potentiel hæmatotoksicitet, men også om den potentielle risiko for hepatotoksicitet hos fostret.
- at uddybe informationen om udskillelse af felbamat i modermælk.
- at angive, at i de tilfælde, hvor behandling skal opretholdes under graviditet, skal patienten informeres fuldstændigt, og at den lavest mulige effektive dosis skal anvendes.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende felbamat allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

~~Æ~~ndringer 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. 4.6

Dette punkt skal revideres på følgende måde:

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i op til 1 måned efter behandlingens afslutning (se pkt. 4.5).

Graviditet

Risiko relateret til epilepsi og antiepileptika generelt:

Kvinder i den fertile alder bør rådgives af en specialist. Behovet for behandling med antiepileptika skal revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptika må ikke seponeres pludseligt hos kvinder, der behandles mod epilepsi, da dette kan føre til gennembrudsanfald, som kan få alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn.

Monoterapi med den laveste effektive dosis bør foretrækkes, når dette er muligt, fordi behandling med flere typer antiepileptika kan indebære en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, afhængigt af de associerede antiepileptika.

Risiko relateret til felbamat:

Sikkerheden ved anvendelse af dette lægemiddel under graviditet hos mennesker er ikke klarlagt.

Reproduktionsstudier med rotter og kaniner har ikke vist tegn på nedsat fertilitet eller skade på fosteret på grund af felbamat. Der forekommer imidlertid overførsel af felbamat via placenta (**se pkt. 5.3**).

Da reproduktionsstudier hos dyr ikke altid er prædiktive for respons hos mennesker og på grund af potentialet for føtal knoglemarvssuppression **og hepatotoksicitet**, bør felbamat ikke anvendes ~~under graviditet~~ **hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, og hos gravide kvinder, medmindre det er absolut nødvendigt.**

Amning

Felbamat udskilles i human mælk. På grund af den potentielle risiko for felbamat-induceret **hepatotoksicitet og** knoglemarvssuppression hos ammede børn skal felbamat ikke gives til ammende kvinder.

Indlægsseddel

Punkt 2 - Vær ekstra forsigtig med at tage felbamat

Følgende advarsel skal tilføjes:

[...]

Hvis du er en kvinde i den fertile alder, skal du anvende en sikker præventionsmetode under behandlingen og i op til 1 måned efter behandlingens afslutning. Behandlingen med felbamat kan nedsætte virkningen af orale præventionsmidler, og derfor skal du anvende en anden sikker præventionsmetode.

Punkt 2 - Graviditet og amning

Dette punkt skal revideres på følgende måde:

Felbamat må ikke anvendes under graviditet, **medmindre det er absolut nødvendigt. Hvis du er en kvinde i den fertile alder, skal du anvende en sikker præventionsmetode under behandlingen og i op til 1 måned efter behandlingens afslutning. Behandlingen med felbamat kan nedsætte virkningen af orale præventionsmidler, og derfor skal du anvende en anden sikker præventionsmetode.**

Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, ~~vil lægen beslutte, om du skal fortsætte med at tage felbamat~~ **skal du straks kontakte din læge. Du må ikke stoppe med at tage lægemidlet, før du har drøftet det med din læge. Din læge kan beslutte, at din behandling skal ændres.**

Felbamat anbefales ikke til mødre, som ammer. **Felbamat udskilles i modermælk. Det kan skade dit barn, især med blod- eller leverskader.**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juni 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	5. august 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	4. oktober 2017