

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Carbamazepin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Wechselwirkung mit Brivaracetam

Angesichts der verfügbaren Daten zur Wechselwirkung mit Brivaracetam aus der Literatur und den in den Brivaracetam-Produktinformationen enthaltenen Angaben gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Carbamazepin enthalten, geändert werden sollten, um die Wechselwirkung zwischen Carbamazepin und Brivaracetam widerzuspiegeln.

Hyperammonämie

Angesichts der verfügbaren Daten zur Hyperammonämie aus der Literatur und aus Spontanmeldungen, einschließlich einiger Fälle ohne relevante Anamnese, mit plausibler Zeit bis zum Auftreten, positiver Dechallenge und/oder Rechallenge, ist der PRAC der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Carbamazepin und Hyperammonämie zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen von Carbamazepin enthaltenen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollten.

Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter

Angesichts der verfügbaren Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter aus der Literatur, nicht interventionellen Studien (einschließlich Registern) und Spontanmeldungen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Carbamazepin enthaltenden Arzneimitteln, die keine ähnlichen Formulierungen aufweisen, geändert werden sollten, um Informationen über die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung während der Schwangerschaft, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und Beratung bei Frauen im gebärfähigen Alter und die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit hormoneller Kontrazeption, die möglicherweise zu einer mangelnden Wirksamkeit führt, widerzuspiegeln.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Carbamazepin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Carbamazepin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Carbamazepin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Die Informationen sollten wie folgt aufgenommen oder aktualisiert werden:

Frauen im gebärfähigen Alter

Carbamazepin kann zu fetalen Schäden führen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Eine pränatale Exposition gegenüber Carbamazepin kann das Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen und andere nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung erhöhen (siehe Abschnitt 4.6).

Carbamazepin sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen die Risiken.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten umfassend über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden, wenn sie während der Schwangerschaft Carbamazepin <einnehmen> <anwenden>.

Vor Beginn der Behandlung mit Carbamazepin bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann Carbamazepin zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung hormoneller Kontrazeptiva führen; daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter bezüglich der Anwendung anderer zuverlässiger Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie ihren Arzt konsultieren müssen, sobald sie eine Schwangerschaft planen, um vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Kontrazeption über einen Wechsel zu einer alternativen Behandlung zu sprechen (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, und Carbamazepin <einnehmen> <anwenden>.

- Abschnitt 4.5

Der Abschnitt „Wechselwirkungen“ ist wie folgt zu ändern:

Wirkstoffe, die die Plasmaspiegel der aktiven Metaboliten Carbamazepin-10,11-Epoxid erhöhen können:

[...]

Da erhöhte Carbamazepin-10,11-Epoxid-Plasmaspiegel zu Nebenwirkungen führen können (z. B. Schwindel, Benommenheit, Ataxie, Diplopie), sollte die Dosierung von <Carbamazepin oder Produktname> entsprechend angepasst und/oder die Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Anwendung mit den nachfolgend beschriebenen Substanzen überwacht werden:

Antiepileptika: Progabid, Valproinsäure, Valnoctamid, Valpromid, Primidon, **Brivaracetam.**

- Abschnitt 4.6

Die Informationen sollten wie folgt aufgenommen oder aktualisiert werden:

Schwangerschaft

Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, und insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, sollten fachärztlich über die potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden, welche sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden.

Ein plötzliches Absetzen der Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu Krampfanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben könnten.

Zur Behandlung der Epilepsie in der Schwangerschaft wird, wann immer möglich, die Monotherapie bevorzugt, da die Therapie mit mehreren Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als die Monotherapie, abhängig vom jeweiligen Antiepileptikum.

Risiken im Zusammenhang mit Carbamazepin

Beim Menschen passiert X die Plazenta. Eine pränatale Exposition gegenüber Carbamazepin kann das Risiko für angeborene Fehlbildungen und andere nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung erhöhen. Beim Menschen ist die Carbamazepin-Exposition während der Schwangerschaft mit einer 2- bis 3-mal höheren Häufigkeit von schweren Fehlbildungen assoziiert als in der Allgemeinbevölkerung, bei der die Häufigkeit 2 - 3 % beträgt. Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte (Spina bifida), kraniofaziale Defekte wie Lippen-/Gaumenspalte, kardiovaskuläre Fehlbildungen, Hypospadie, Hypoplasien der Finger und andere Anomalien, die verschiedene Körpersysteme betreffen, wurden bei den Nachkommen von Frauen berichtet, die während der Schwangerschaft Carbamazepin <eingenommen> <angewendet> haben. Für diese Fehlbildungen wird eine spezielle pränatale Überwachung empfohlen. Bei Kindern von Frauen mit Epilepsie, die Carbamazepin allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaft anwendeten, wurde über neurologische Entwicklungsstörungen berichtet. Studien zum Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, die während der Schwangerschaft Carbamazepin ausgesetzt waren, sind widersprüchlich, und ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden.

Carbamazepin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen der Nutzen die Risiken überwiegt. Die Frau sollte umfassend über die Risiken der <Einnahme> <Anwendung> von Carbamazepin während der Schwangerschaft informiert werden und diese verstehen.

Die Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für Fehlbildungen unter Carbamazepin dosisabhängig sein könnte. Wenn nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung keine alternative Behandlungsoption geeignet ist und die Behandlung mit Carbamazepin fortgesetzt wird, sollten eine Monotherapie und die niedrigste wirksame Dosis von Carbamazepin angewendet werden, eine Überwachung der Plasmaspiegel wird empfohlen. Die Plasmakonzentration könnte am unteren Rand des therapeutischen Bereichs von 4 bis 12 Mikrogramm/ml gehalten werden, sofern die Anfallskontrolle aufrechterhalten wird.

Es wurde berichtet, dass einige Antiepileptika wie Carbamazepin die Serumfolatspiegel senken. Dieser Mangel kann zu einer erhöhten Inzidenz von Geburtsfehlern bei den Nachkommen behandelter Frauen mit Epilepsie beitragen. Eine Folsäure-Supplementierung vor und während der Schwangerschaft wird empfohlen. Zur Vorbeugung von Blutungsstörungen bei den Nachkommen wird außerdem empfohlen, der Mutter in den letzten Wochen der Schwangerschaft sowie dem Neugeborenen Phytomenadion (Vitamin K1) zu geben.

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Kontrazeption auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen. Wenn eine Frau während der Behandlung mit Carbamazepin schwanger wird, sollte sie an einen Spezialisten überwiesen werden, der die Behandlung mit Carbamazepin neu bewertet und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung zieht.

[...]

Frauen im gebärfähigen Alter

Carbamazepin sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsoptionen die Risiken. Die Frau sollte umfassend über die Risiken einer möglichen Schädigung des Fötus informiert werden, wenn Carbamazepin während der Schwangerschaft <eingenommen> <angewendet> wird, und verstehen, wie wichtig es ist, eine Schwangerschaft zu planen. Vor Beginn der Behandlung mit Carbamazepin bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann Carbamazepin zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung hormoneller Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitt 4.5). Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter bezüglich der Anwendung anderer zuverlässiger Verhütungsmethoden beraten werden. Es sollten mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (wie ein Intrauterinpressar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden einschließlich einer Barriermethode angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände bewertet und die Patientin in die Diskussion einbezogen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit der Häufigkeit *nicht bekannt* hinzuzufügen:

Hyperammonämie

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Unterabschnitt: „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“

...

Es besteht das Risiko einer Schädigung des ungeborenen Kindes, wenn X während der Schwangerschaft angewendet wird. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit X und für zwei Wochen nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Schwangerschaft und Stillzeit).

...

Unterabschnitt „<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln“

...

Hormonelle Verhütungsmittel, z. B. die Pille, Pflaster, Injektionen oder Implantate.

X kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln beeinträchtigen und sie weniger wirksam bei der Verhütung einer Schwangerschaft machen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode während der <Einnahme> <Anwendung> von X.

Unterabschnitt „Schwangerschaft <und> <, > Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>“

X kann zu schweren Geburtsfehlern führen. Wenn Sie X während der Schwangerschaft <einnehmen> <anwenden>, hat Ihr Baby ein bis zu 3-fach erhöhtes Risiko für einen Geburtsfehler als bei Frauen, die keine Arzneimittel gegen Epilepsie <einnehmen> <anwenden>. Es wurden schwere Geburtsfehler wie Neuralrohrdefekte (Öffnung der Wirbelsäule), Geburtsfehler im Gesicht wie Oberlippen- und Gaumenspalte, Geburtsfehler des Kopfes, Herzfehler, Geburtsfehler des Penis mit Beteiligung der Harnöffnung (Hypospadie) und Fingerdefekte berichtet. Ihr ungeborenes Kind sollte engmaschig überwacht werden, wenn Sie X während der Schwangerschaft <eingenommen> <angewendet> haben.

Bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft X <eingenommen> <angewendet> haben, wurden Probleme mit der neurologischen Entwicklung (Entwicklung des Gehirns) berichtet. Einige Studien haben gezeigt, dass Carbamazepin die neurologische Entwicklung von Kindern, die im Mutterleib Carbamazepin ausgesetzt werden, negativ beeinflusst, während in anderen Studien eine solche Wirkung nicht festgestellt wurde. Die Möglichkeit einer Auswirkung auf die neurologische Entwicklung kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine Schwangerschaft planen, sollten Sie während der Behandlung mit X eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. X kann die Wirkung von hormonellen Verhütungsmitteln wie der Antibabypille beeinträchtigen und sie bei der Verhütung einer Schwangerschaft weniger wirksam machen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode während der Behandlung mit X. Wenn Sie die Behandlung mit X abbrechen, sollten Sie noch zwei Wochen lang nach Absetzen des Arzneimittels eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und eine Schwangerschaft planen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Empfängnisverhütung beenden und bevor Sie schwanger werden, über eine Umstellung auf andere geeignete Behandlungen, um zu vermeiden, dass das ungeborene Kind Carbamazepin ausgesetzt wird.

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Sie sollten die <Einnahme> <Anwendung> Ihres Arzneimittels nicht abbrechen, bevor

Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Das Absetzen des Arzneimittels ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt kann zu Krampfanfällen führen, die für Sie und Ihr ungeborenes Kind gefährlich sein können. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Behandlung zu ändern.

Wenn Sie X während der Schwangerschaft <einnehmen> <anwenden>, besteht auch bei Ihrem Baby das Risiko von Blutungsproblemen direkt nach der Geburt. Ihr Arzt kann Ihnen und Ihrem Baby ein Arzneimittel geben, um dies zu verhindern.

Unterabschnitt „<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln“

[...]

<Einnahme> <Anwendung> zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie [...] **Brivaracetam.**

- Abschnitt 4

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

hoher Ammoniakspiegel im Blut (Hyperammonämie). Die Symptome einer Hyperammonämie können Reizbarkeit, Verwirrtheit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Schläfrigkeit umfassen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	31. Oktober 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. Dezember 2021