

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 Felbamat wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Das PRAC begutachtete die vorhandenen Daten bezüglich des Risikos von Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen nach Exposition mit Felbamat in utero und ist sich einig, dass - unter Berücksichtigung des besonderen Risikos für Hämatotoxizität und Hepatotoxizität - Änderungen der Produktinformation erforderlich sind, um entsprechend über die Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit zu informieren.

Es liegen nur wenige klinische Daten zur Exposition mit Felbamat in utero vor. Daher sind keine Schlussfolgerungen in Bezug auf das Risiko von Fehlbildungen und neurologischen Entwicklungsstörungen möglich. Angesichts der speziellen Toxizität von Felbamat und unter Berücksichtigung der Daten aus Spontanmeldungen nach Markteinführung ist das PRAC der Ansicht, dass folgende Änderungen der Produktinformation notwendig sind, um medizinische Fachkreise und Patienten entsprechend zu informieren:

- Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und über die Notwendigkeit informiert werden eine Schwangerschaft zu planen. Bei der Wahl geeigneter Verhütungsmethoden während der Behandlung mit Felbamat ist außerdem zu berücksichtigen, dass die Behandlung mit Felbamat zu einer Abnahme der AUC von Gestoden um 42% und der AUC von Ethinylestradiol um 13% führte.
- Eine erneute Überprüfung der bestehenden antiepileptischen Therapie ist erforderlich, wenn eine Patientin eine Schwangerschaft entweder plant oder bereits schwanger ist.
- Aufgrund der Plazentagängigkeit von Felbamat sind die Warnhinweise bezüglich einer möglichen Hämatotoxizität zu verschärfen und ebenso ist auf das mögliche Risiko einer Hepatotoxizität für den Fetus hinzuweisen.
- Informationen über den Übergang von Felbamat in die Muttermilch sind zu verschärfen.
- Es ist darauf hinzuweisen, dass bei Fortführung der Behandlung während der Schwangerschaft die Patientin ausführlich zu informieren und die minimale Wirkdosis anzuwenden ist.

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 Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Felbamat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Felbamat enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh ist der Auffassung, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Felbamat enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betreffenden Mitgliedstaaten sowie Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend ändern.

Anhang II

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

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation von Felbamat aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6

Dieser Abschnitt ist wie folgt zu ändern:

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu einem Monat nach der Behandlung zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Allgemeines Risiko bei Epilepsie und Behandlung mit Antiepileptika:

Frauen im gebärfähigen Alter sollen den Rat eines Facharztes einholen. Wenn eine Frau plant schwanger zu werden, soll die Notwendigkeit einer Behandlung mit Antiepileptika erneut geprüft werden. Bei Frauen, die wegen einer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzlicher Abbruch der Therapie jedoch zu vermeiden, da dies zu Durchbruchanfällen führen kann; diese können ernsthafte Folgen für Mutter und das ungeborene Kind haben.

Wenn möglich soll eine Monotherapie mit minimaler Wirkdosis bevorzugt werden, da je nach angewendeten Antiepileptika eine Behandlung mit mehreren Substanzen mit einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen verbunden ist als unter Monotherapie.

Risiko bei Anwendung von Felbamat:

Die Sicherheit der Anwendung von Felbamat in der Schwangerschaft ist nicht ausreichend belegt.

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf Fertilitätsstörungen oder Schädigungen des Feten, die Plazentaschranke wird jedoch von Felbamat passiert (**siehe Abschnitt 5.3**).

Da sich Reproduktionsstudien am Tiermodell nicht unmittelbar auf den Menschen übertragen lassen und aufgrund einer möglichen fetalen Knochenmarksuppression **und Hepatotoxizität**, darf Felbamat ~~während der Schwangerschaft~~ **bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Kontrazeptiva anwenden, sowie während der Schwangerschaft** nicht angewendet werden, **es sei denn, dies ist eindeutig medizinisch indiziert.**

Stillzeit

Felbamat geht in die Muttermilch über. Aufgrund des möglichen Risikos einer durch Felbamat induzierten **Hepatotoxizität und Knochenmarksuppression** bei Säuglingen, die gestillt werden, darf Felbamat stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

Gebrauchsinformation

Abschnitt 2 – Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Folgender Warnhinweis sollte ergänzt werden:

[...]

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Behandlung mit Felbamat kann die Wirkung von oralen Kontrazeptiva herabsetzen, daher soll eine andere geeignete Verhütungsmethode angewendet werden.

Abschnitt 2 – Schwangerschaft und Stillzeit

Der Abschnitt soll folgendermaßen ergänzt werden:

Felbamat darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, **es sei denn, dies ist medizinisch eindeutig erforderlich. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während und bis zu einem Monat nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Behandlung mit Felbamat kann die Wirkung von oralen Kontrazeptiva herabsetzen, daher soll eine andere geeignete Verhütungsmethode angewendet werden.**

Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden, ~~kann Ihnen Ihr Arzt sagen, ob Sie Felbamat weiter einnehmen sollten~~ **sollen Sie die Einnahme nicht selbst beenden, sondern unverzüglich Ihren Arzt um Rat fragen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Behandlung geändert werden soll.**

Felbamat wird stillenden Müttern nicht empfohlen. **Felbamat geht in die Muttermilch über. Es kann zur Schädigung des Blutes und der Leber Ihres Babys führen.**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge zu der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	5. August 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	4. Oktober 2017