

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας)**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την καρβαμαζεπίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αλληλεπίδραση με μπριβαρακετάμη

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση με την μπριβαρακετάμη από τη βιβλιογραφία και τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στις πληροφορίες προϊόντος για την μπριβαρακετάμη, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να αντικατοπτρίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ καρβαμαζεπίνης και μπριβαρακετάμης.

Υπεραμμωνιαιμία

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την υπεραμμωνιαιμία από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης σε ορισμένες περιπτώσεις της απουσίας σχετικού ιατρικού ιστορικού, τον πιθανό χρόνο εμφάνισης και τη θετική υποχώρηση της πρόκλησης ή/και επαναπρόκλησης, η PRAC κρίνει ότι υπάρχει εύλογη πιθανότητα αιτιώδους συνάφειας μεταξύ καρβαμαζεπίνης και υπεραμμωνιαιμίας. Η PRAC έκρινε ότι απαιτείται η αντίστοιχη τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν καρβαμαζεπίνη.

Χρήση κατά τη διάρκεια κύησης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας από τη βιβλιογραφία, τις μη παρεμβατικές μελέτες (συμπεριλαμβανομένων των μητρών) και τις αυθόρμητες αναφορές, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν καρβαμαζεπίνη οι οποίες δεν διαθέτουν παρόμοιες διατυπώσεις, θ πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης, την ανάγκη αποτελεσματικής αντισύλληψης και συμβουλευτικής σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και την πιθανότητα αλληλεπίδρασης με ορμονική αντισύλληψη που ενδέχεται να οδηγήσει σε έλλειψη αποτελεσματικότητας.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την καρβαμαζεπίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) καρβαμαζεπίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καρβαμαζεπίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις πληροφορίες του (των)
εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται ή να επικαιροποιούνται ως εξής:

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Η προγεννητική έκθεση στην καρβαμαζεπίνη μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους μειζόνων συγγενών διαμαρτιών και άλλων ανεπιθύμητων εκβάσεων ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 4.6).

Η καρβαμαζεπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν το όφελος κρίνεται ότι υπερτερεί των κινδύνων μετά από προσεκτική εξέταση των εναλλακτικών κατάλληλων θεραπευτικών επιλογών.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένες σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο, εάν λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβαμαζεπίνη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας τεστ κυήσεως.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή της. Λόγω της επαγωγής ενζύμων, η καρβαμαζεπίνη μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της θεραπευτικής δράσης των ορμονικών αντισυλληπτικών και, ως εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τη χρήση άλλων αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης (βλ. παράγραφους 4.5 και 4.6).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ανάγκη να συμβουλευτούν τον γιατρό τους στην περίπτωση που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες προκειμένου να συζητήσουν το ενδεχόμενο μετάβασης σε εναλλακτικές επιλογές θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται για το γεγονός ότι θα πρέπει να επικοινωνήσουν αμέσως με τον γιατρό τους στην περίπτωση που μείνουν έγκυες ή νομίζουν ότι μπορεί να είναι έγκυες και λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη.

- Παράγραφος 4.5

Η ενότητα για τις αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη 10,11 εποξειδίου της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα:

[...]

Επειδή τα αυξημένα επίπεδα 10,11 εποξειδίου της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ζάλη, υπνηλία, σταξία, διπλωπία) η δοσολογία της <καρβαμαζεπίνης ή ονομασία προϊόντος> πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα ή/και να ελέγχονται τα επίπεδα στο πλάσμα όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με τις ουσίες που περιγράφονται παρακάτω:

Αντιεπιληπτικά: προγκαμπίδη, βαλπροϊκό οξύ, βαλνοκταμίδη, βαλπρομίδη, πριμιδόνη, μπιβαρακετάμη.

- Παράγραφος 4.6

Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται ή να επικαιροποιούνται ως εξής:

Κύηση

Κίνδυνος που σχετίζεται με τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα γενικά
Σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν αντιεπιληπτική θεραπεία, και ιδίως σε γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες καθώς και σε γυναίκες που είναι έγκυες, θα πρέπει να παρέχεται συμβουλή ειδικού σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο που οφείλονται τόσο σε επιληπτικές κρίσεις όσο και σε αντιεπιληπτική θεραπεία.

Η ξαφνική διακοπή της θεραπείας με αντιεπιληπτικό φάρμακο (ΑΕΦ) θα πρέπει να αποφεύγεται, καθότι αυτό μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις τόσο για τη γυναίκα όσο και για το αγέννητο παιδί.

Η μονοθεραπεία θα πρέπει να προτιμάται για τη θεραπεία της επιληψίας κατά την εγκυμοσύνη, όποτε είναι δυνατόν, επειδή η θεραπεία με πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα (ΑΕΦ) θα μπορούσε να σχετίζεται με έναν υψηλότερο κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών διάπλασης από ό,τι η μονοθεραπεία, ανάλογα με τα σχετιζόμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Κίνδυνοι που σχετίζονται με την καρβαμαζεπίνη

Το Χ διαπερνά τον πλακούντα στον άνθρωπο. Η προγεννητική έκθεση στην καρβαμαζεπίνη μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους συγγενών διαμαρτιών και άλλων ανεπιθύμητων εκβάσεων ανάπτυξης. Στον άνθρωπο, η έκθεση στην καρβαμαζεπίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με συχνότητα μειζόνων δυσπλασιών 2 έως 3 φορές υψηλότερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού, η οποία έχει συχνότητα 2-3%. Έχουν αναφερθεί διαμαρτίες διάπλασης, όπως ελλείμματα του νευρικού σωλήνα (δισχιδής ράχη), κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες όπως σχιστία χείλους/υπερώας, καρδιαγγειακές δυσπλασίες, υποσπαδία, υποπλασία των δακτύλων και άλλες ανωμαλίες που αφορούν διάφορα οργανικά συστήματα στους απογόνους γυναικών που χρησιμοποίησαν καρβαμαζεπίνη κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνιστάται η εξειδικευμένη προγεννητική παρακολούθηση αυτών των δυσπλασιών. Νευροαναπτυξιακή διαταραχή έχει αναφερθεί σε παιδιά που γεννήθηκαν από γυναίκες με επιληψία, οι οποίες έλαβαν καρβαμαζεπίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα ΑΕΦ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μελέτες που σχετίζονται με τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που εκτέθηκαν στην καρβαμαζεπίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αντικρουόμενες και δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος.

Η καρβαμαζεπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος κρίνεται ότι υπερτερεί των κινδύνων μετά από προσεκτική εξέταση των εναλλακτικών κατάλληλων θεραπευτικών επιλογών. Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται πλήρως και να κατανοούν τους κινδύνους που ενέχει η λήψη καρβαμαζεπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης δυσπλασίας με την καρβαμαζεπίνη μπορεί να είναι δόσοεξαρτώμενος. Εάν βάσει προσεκτικής αξιολόγησης των κινδύνων και των οφελών δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή και συνεχίζεται η θεραπεία με καρβαμαζεπίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μονοθεραπεία και η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση καρβαμαζεπίνης με παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα. Η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να διατηρηθεί στη χαμηλότερη πλευρά του θεραπευτικού

εύρους από 4 έως 12 μικρογραμμάρια /mL υπό την προϋπόθεση ότι διατηρείται ο έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων.

Έχει αναφερθεί ότι ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως η καρβαμαζεπίνη, μειώνουν τα επίπεδα φυλλικού οξέος στον ορό. Η ανεπάρκεια αυτή μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών στους απογόνους των υπό θεραπεία αντιεπιληπτικών γυναικών. Συνιστάται η συμπληρωματική αγωγή με φυλλικό οξύ πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Για την πρόληψη αιμορραγικών διαταραχών στους απογόνους, συνιστάται επίσης η χορήγηση βιταμίνης K1 στη μητέρα κατά τη διάρκεια των τελευταίων εβδομάδων της κύησης, καθώς και στο νεογνό.

Εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για να μεταβεί σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει καρβαμαζεπίνη, θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για να επαναξιολογηθεί η θεραπεία με καρβαμαζεπίνη και να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

[...]

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η καρβαμαζεπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν το δυνητικό όφελος κρίνεται ότι υπερτερεί των κινδύνων μετά από προσεκτική εξέταση των εναλλακτικών κατάλληλων θεραπευτικών επιλογών. Η γυναίκα θα πρέπει ενημερώνεται πλήρως και να κατανοεί τον κίνδυνο πιθανής βλάβης για το έμβρυο εάν η καρβαμαζεπίνη λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επομένως τη σημασία του προγραμματισμού κάθε εγκυμοσύνης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής τεστ κυήσεως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή της. Λόγω της επαγωγής ενζύμων, η καρβαμαζεπίνη μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της θεραπευτικής δράσης των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.5) και, ως εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τη χρήση άλλων αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (όπως ενδομήτριο σπείραμα) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της μεθόδου διαφράγματος. Θα πρέπει να αξιολογούνται οι ατομικές περιστάσεις κάθε περίπτωσης, με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης.

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με ένδειξη συχνότητας *μη γνωστή*:

Υπεραμμωναιμία

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Ενότητα 2

Υποενότητα: «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»

...

Εάν το Χ χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει κίνδυνος να προκληθεί βλάβη στο έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Χ και για δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση (βλ. Κύηση και θηλασμός).

...

Υποενότητα «Άλλα φάρμακα και Χ»

...

Ορμονικά αντισυλληπτικά, π.χ. χάπια, επιθέματα, ενέσεις ή εμφυτεύματα.

Το Χ ενδέχεται να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των ορμονικών αντισυλληπτικών και να τα καταστήσει λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη της εγκυμοσύνης. Ενημερώστε τον γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας τον πιο κατάλληλο τύπο αντισύλληψης που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Χ.

Υποενότητα «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»

Το Χ μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Εάν λαμβάνετε Χ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μωρό σας διατρέχει τριπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσει συγγενή διαμαρτία σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα. Έχουν αναφερθεί μείζονες συγγενείς διαμαρτίες, μεταξύ των οποίων έλλειμμα του νευρικού σωλήνα (διάσχιση σπονδυλικής στήλης), συγγενή διαμαρτία προσώπου, όπως σχιστία του άνω χείλους και της υπερώας, συγγενή διαμαρτία κεφαλής, καρδιακές ανωμαλίες, συγγενείς ανωμαλίες του πέους που περιλαμβάνουν έκτοπη εκβολή του έξω στομίου της ουρήθρας (υποσπαδία) και ανωμαλίες των δακτύλων. Το έμβρυο θα πρέπει να παρακολουθείται στενά εάν έχετε λάβει Χ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Έχουν αναφερθεί νευροαναπτυξιακά προβλήματα (ανάπτυξη του εγκεφάλου) σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες χρησιμοποιούσαν Χ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η καρβαμαζεπίνη επηρεάζει αρνητικά τη νευροανάπτυξη παιδιών που εκτίθενται σε καρβαμαζεπίνη στη μήτρα, ενώ άλλες μελέτες δεν έχουν διαπιστώσει τέτοια επίδραση. Η πιθανότητα επίδρασης στη νευροανάπτυξη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν σχεδιάζετε εγκυμοσύνη, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Χ. Το Χ μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως το αντισυλληπτικό χάπι (αντισύλληψη), και να τα καταστήσει λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη της εγκυμοσύνης. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, ο οποίος θα συζητήσει μαζί σας τον καταλληλότερο τύπο αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιήσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Χ. Εάν διακοπεί η θεραπεία με Χ, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη για δύο ακόμη εβδομάδες μετά τη διακοπή της.

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν διακόψετε την αντισύλληψη και πριν μείνετε έγκυος, σχετικά με τη μετάβαση σε άλλες κατάλληλες θεραπείες προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου στην καρβαμαζεπίνη.

Εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Δεν πρέπει να διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου σας προτού συζητήσετε με τον γιατρό σας. Η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις που θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνες για εσάς και το έμβρυο. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Εάν λαμβάνετε Χ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μωρό σας κινδυνεύει επίσης να εμφανίσει αιμορραγικά προβλήματα αμέσως μετά τη γέννηση. Ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει σε εσάς και στο μωρό σας προληπτικά κάποιο φάρμακο.

Υποενότητα «Άλλα φάρμακα και Χ»

[...]

Άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα [...] **μπριβαρακετάμη.**

- Παράγραφος 4

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

υψηλά επίπεδα αμμωνίας στο αίμα (υπεραμμωναιμία). Τα συμπτώματα της υπεραμμωναιμίας μπορεί να περιλαμβάνουν ευερεθιστότητα, σύγχυση, έμετο, απώλεια όρεξης και υπνηλία.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	31 Οκτωβρίου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	30 Δεκεμβρίου 2021