

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para la carbamazepina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Interacción con brivaracetam

A la vista de los datos disponibles sobre la interacción con brivaracetam procedentes de la bibliografía y de los datos incluidos en la información del producto de brivaracetam, el PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen carbamazepina debe modificarse para reflejar la interacción entre la carbamazepina y el brivaracetam.

Hiperamonemia

A la vista de los datos disponibles sobre la hiperamonemia procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, incluida en algunos casos la ausencia de antecedentes médicos pertinentes, el tiempo plausible hasta la aparición y la respuesta positiva a la retirada o a la reexposición, el PRAC considera que la relación causal entre la carbamazepina y la hiperamonemia es al menos una posibilidad razonable. Por ello, el PRAC concluye que la información del producto de los medicamentos que contienen carbamazepina debe modificarse en consecuencia.

Uso durante el embarazo y en mujeres en edad fértil

A la vista de los datos disponibles sobre el uso durante el embarazo y en mujeres en edad fértil procedentes de la bibliografía, estudios no intervencionistas (incluidos registros) y notificaciones espontáneas, el PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen carbamazepina, que carecen de un texto semejante, debe modificarse para reflejar la información sobre los riesgos asociados al uso durante el embarazo, la necesidad de un método anticonceptivo eficaz y de asesoramiento a las mujeres en edad fértil y la posibilidad de interacción con los métodos anticonceptivos hormonales con la consiguiente falta de eficacia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la carbamazepina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) carbamazepina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen carbamazepina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

La información se debe incluir o actualizar de la siguiente manera:

Mujeres en edad fértil

La carbamazepina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La exposición prenatal a la carbamazepina puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas importantes y producir otros efectos adversos en el desarrollo (ver sección 4.6).

La carbamazepina no debe utilizarse en mujeres en edad fértil, a menos que se considere que el beneficio es superior a los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas.

Las mujeres en edad fértil deben ser plenamente informadas del posible riesgo para el feto si toman carbamazepina durante el embarazo.

Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina en mujeres en edad fértil, debe considerarse la realización de pruebas de embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante dos semanas después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, la carbamazepina puede provocar un fallo del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces (ver secciones 4.5 y 4.6).

Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil acerca de la necesidad de consultar a su médico tan pronto como estén planeando quedarse embarazadas, para que se les informe sobre el cambio a tratamientos alternativos antes de la concepción y antes de interrumpir el uso de anticonceptivos (ver sección 4.6).

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o creen que pueden estarlo mientras están tomando carbamazepina.

- Sección 4.5

La sección de interacciones debe modificarse de la siguiente manera:

Sustancias que pueden elevar los niveles plasmáticos del metabolito activo carbamazepina-10,11-epóxido:

[...]

Dado que el aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina-10,11-epóxido puede producir efectos adversos (p. ej., mareo, somnolencia, ataxia, diplopía), la dosis de <carbamazepina o nombre del producto> se debe ajustar en consecuencia o bien monitorizar los niveles plasmáticos cuando se utilice de forma concomitante con las sustancias que se describen a continuación:

*Antiepilépticos: progabida, ácido valproico, valnoctamida, valpromida, primidona, **brivaracetam**.*

- Sección 4.6

La información se debe incluir o actualizar de la siguiente manera:

Embarazo

Riesgo relacionado con los medicamentos antiepilépticos en general

Todas las mujeres en edad fértil que estén recibiendo tratamiento con antiepilépticos, y especialmente las mujeres que estén embarazadas o tengan intención de quedarse embarazadas, deberán recibir asesoramiento médico especializado sobre los posibles riesgos para el feto, derivados tanto de las crisis como del tratamiento antiepiléptico.

Debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento con un fármaco antiepiléptico, ya que ello puede provocar crisis que podrían tener consecuencias graves para la mujer y para el feto.

Siempre que sea posible, se prefiere la monoterapia para tratar la epilepsia durante el embarazo, ya que el tratamiento con varios fármacos antiepilépticos podría asociarse a un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de la combinación de fármacos antiepilépticos.

Riesgos relacionados con la carbamazepina

X atraviesa la placenta en humanos. La exposición prenatal a la carbamazepina puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y producir otros efectos adversos en el desarrollo. En los seres humanos, la exposición a la carbamazepina durante el embarazo se asocia a una frecuencia de malformaciones importantes entre 2 y 3 veces mayor que la de la población general, en la que la frecuencia es del 2 al 3 %. Se han notificado malformaciones en la descendencia de mujeres que utilizaron carbamazepina durante el embarazo, que incluyen defectos del tubo neural (espina bífida), defectos craneofaciales como labio leporino o fisura palatina, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, hipoplasia de los dedos y otras anomalías que afectan a varios sistemas corporales. Se recomienda una vigilancia prenatal especializada para detectar estas malformaciones. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron carbamazepina, sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos, durante el embarazo. Los resultados de los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a carbamazepina durante el embarazo son contradictorios, por lo que no puede descartarse un riesgo.

La carbamazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio es superior a los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender los riesgos asociados al uso de carbamazepina durante el embarazo.

Los datos disponibles indican que el riesgo de malformaciones con carbamazepina puede depender de la dosis. Si, tras llevar a cabo una cuidadosa evaluación de los riesgos y los beneficios, no hay una opción de tratamiento alternativa adecuada y se continúa el tratamiento con carbamazepina, se debe utilizar en monoterapia y a la dosis mínima eficaz, y se recomienda vigilar los niveles plasmáticos. La concentración plasmática podría mantenerse en el tramo inferior del intervalo terapéutico, de 4 a 12 microgramos/ml, siempre que se mantenga el control de las crisis epilépticas.

Se ha notificado que algunos fármacos antiepilépticos, como la carbamazepina, disminuyen los niveles séricos de ácido fólico. Esta deficiencia podría contribuir a una mayor incidencia de defectos congénitos en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas. Se

recomienda la administración de suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo. Para prevenir los trastornos hemorrágicos en la descendencia, también se ha recomendado administrar vitamina K1 a la madre durante las últimas semanas de embarazo, así como al recién nacido.

Si una mujer tiene previsto quedarse embarazada, se debe hacer todo lo posible por cambiar a otro tratamiento adecuado antes de la concepción y antes de dejar de usar anticonceptivos. Si una mujer se queda embarazada mientras toma carbamazepina, debe ser remitida a un especialista para que reevalúe el tratamiento con carbamazepina y considere otras opciones de tratamiento.

[...]

Mujeres en edad fértil

La carbamazepina no debe utilizarse en mujeres en edad fértil, a menos que se considere que el posible beneficio es superior a los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender el riesgo de posibles daños para el feto si toma carbamazepina durante el embarazo y, por tanto, la importancia de planificar el embarazo. Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo en las mujeres en edad fértil.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante dos semanas después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, la carbamazepina puede provocar un fallo del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5), por lo que se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios, uno de los cuales debe ser un método de barrera. Al elegir el método anticonceptivo se deben evaluar las circunstancias individuales de cada caso y hacer que la paciente participe en la decisión.

- Sección 4.8

Debe añadirse el siguiente efecto adverso en el SOC «Trastornos del metabolismo y de la nutrición», con frecuencia *no conocida*:

Hiperamonemia

Prospecto

- Sección 2

Subsección: «Advertencias y precauciones»

...

Existe riesgo de daños para el feto si se utiliza X durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con X y durante dos semanas después de la última dosis (ver Embarazo y lactancia).

...

Subsección «Otros medicamentos y X»

...

Anticonceptivos hormonales, por ejemplo, píldoras, parches, inyecciones o implantes.

X puede afectar al funcionamiento de los anticonceptivos hormonales, haciendo que sean menos eficaces para prevenir el embarazo. Consulte a su médico, quien le explicará el tipo de anticonceptivo más adecuado que puede usar mientras esté tomando X.

Subsección «Embarazo, lactancia y fertilidad»

X puede causar defectos congénitos importantes. Si toma X durante el embarazo, su bebé tendrá un riesgo hasta 3 veces mayor de padecer un defecto congénito en comparación con las mujeres que no toman un fármaco antiepiléptico. Se han notificado defectos congénitos importantes, como defectos del tubo neural (abertura en la columna vertebral), defectos congénitos de la cara, como labio leporino o fisura palatina, defectos congénitos de la cabeza, defectos cardíacos, defectos congénitos del pene relacionados con la abertura de la vía urinaria (hipospadias) y defectos en los dedos. Si ha tomado X durante el embarazo, se deberá vigilar de cerca al feto.

Se han notificado problemas de desarrollo neurológico (del cerebro) en bebés nacidos de madres que utilizaron X durante el embarazo. Algunos estudios han demostrado que la carbamazepina afecta negativamente al desarrollo neurológico de los niños expuestos a la carbamazepina en el útero, mientras que otros estudios no han encontrado tal efecto. No se puede descartar la posibilidad de un efecto sobre el desarrollo neurológico.

Si es usted una mujer en edad fértil y no tiene intención de quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con X. X puede afectar al funcionamiento de los anticonceptivos hormonales, como la píldora anticonceptiva, y hacer que sean menos eficaces para prevenir el embarazo. Consulte a su médico, quien le indicará el tipo de anticonceptivo más adecuado que debe utilizar mientras esté tomando X. Si se interrumpe el tratamiento con X, deberá seguir utilizando un método anticonceptivo eficaz durante dos semanas más tras la interrupción del tratamiento.

Si es usted una mujer en edad fértil y está planeando quedarse embarazada, hable con su médico antes de dejar de utilizar los métodos anticonceptivos y de quedarse embarazada para cambiar a otros tratamientos adecuados con objeto de evitar exponer al feto a la carbamazepina.

Si está embarazada o cree que podría estarlo, informe a su médico inmediatamente. No debe dejar de tomar el medicamento sin antes haber hablado con su médico. Si interrumpe el tratamiento sin consultar a su médico puede experimentar crisis epilépticas que podrían ser peligrosas para usted y para el feto. Es posible que su médico decida cambiarle de tratamiento.

Si toma X durante el embarazo, el bebé también tiene riesgo de sufrir problemas hemorrágicos justo después de nacer. Su médico puede administrarle a usted y al bebé un medicamento para prevenir esto.

Subsección «Otros medicamentos y X»

[...]

Otros medicamentos para la epilepsia [...] **brivaracetam.**

- Sección 4

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

niveles elevados de amoniaco en sangre (hiperamonemia). Los síntomas de hiperamonemia pueden consistir en irritabilidad, confusión, vómitos, pérdida del apetito y somnolencia.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh en septiembre de 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	31 de octubre de 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	30 de diciembre de 2021