

## **I lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet karbamasepiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Koostoime brivaratsetaamiga

Arvestades kättesaadavaid kirjandusandmeid koostoime kohta brivaratsetaamiga ja brivaratsetaami ravimiteabes olevat teavet, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et karbamasepiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb muuta, et kajastada karbamasepiini ja brivaratsetaami koostoimet.

Hüperammoneemia

Arvestades kättesaadavaid kirjanduse ja spontaansete teadete andmeid hüperammoneemia kohta (sh mõnel juhul asjakohase anamneesi puudumine, usutav aeg sümptomite tekkeni, nähtude taandumine ja/või taasteke), on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et karbamasepiini põhjuslikku seost hüperammoneemia tekkega ei saa välistada. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et karbamasepiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Kasutamine raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel

Arvestades kirjandusest, mittesekkuvatest uuringutest (sh registritest) ja spontaansetest teadetest saadud kättesaadavaid andmeid kasutamise kohta raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et karbamasepiini sisaldavate ravimite ravimiteavet, mis ei sisalda sarnast sõnastust, tuleb muuta, et see kajastaks teavet rasedusaegse kasutamise riskide kohta, efektiivsete rasestumisvastaste meetodite ja rasestumisvõimeliste naiste nõustamise vajadust ning võimalikku koostoimet hormonaalsete kontratseptiividega, mis võib põhjustada efektiivsuse puudumist.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Karbamasepiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et karbamasepiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele karbamasepiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja müügiloa taotlejatel/hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi-kriipsutatud)

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 4.4

Teave tuleb lisada või seda tuleb ajakohastada järgmiselt.

#### **Rasestumisvõimelised naised**

**Karbamasepiin võib rasedale manustamisel kahjustada loodet. Sünnieelne kokkupuude karbamasepiiniga võib suurendada raskete kaasasündinud väärarendite ja muude arenguhäirete riski (vt lõik 4.6).**

**Rasestumisvõimelised naised ei tohi karbamasepiini kasutada, v.a kui pärast teiste sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalutlemist otsustatakse, et ravimi kasulikkus ületab riskid.**

**Rasestumisvõimelisi naisi tuleb põhjalikult teavitada võimalikust riskist lootele, kui nad võtavad karbamasepiini raseduse ajal.**

**Enne rasestumisvõimeliste naiste ravi alustamist karbamasepiiniga tuleb kaaluda rasedustesti tegemist.**

**Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kaks nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Ensüüme indutseeriva toime tõttu võib karbamasepiin põhjustada hormonaalsete kontratseptiivide ravitoime puudumist, mistõttu tuleb rasestumisvõimelisi naisi nõustada muude efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise suhtes (vt lõigud 4.5 ja 4.6).**

**Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada seoses vajadusega konsulteerida oma arstiga kohe, kui nad kavatsesid rasestuda, et arutada enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist üleminekut muule ravile (vt lõik 4.6).**

**Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada pöörduda kohe arsti poole, kui nad rasestuvad karbamasepiini võtmise ajal või kahtlustavad, et võivad olla rasedad.**

- Lõik 4.5

Koostoimete lõiku tuleb muuta järgmiselt.

*Ained, mis võivad suurendada aktiivse metaboliidi karbamasepiin-10,11-epoksiidi plasmakontsentratsiooni*

[...]

*Kuna karbamasepiin-10,11-epoksiidi sisalduse suurenemine plasmas võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt peapööritus, unisus, ataksia, diploopia), tuleb <karbamasepiini või ravimi nimetuse> annust vastavalt kohandada ja/või jälgida plasmakontsentratsiooni, kui seda kasutatakse koos allpool kirjeldatud ainetega.*

*Epilepsiavastased ained: progabiid, valproehape, valnoktamiid, valpromiid, primidoon, brivaratsetaam.*

- Lõik 4.6

Teave tuleb lisada või seda tuleb ajakohastada järgmiselt.

## Rasedus

### *Epilepsiaavastaste ravimitega seotud üldine risk*

Eriarst peab epilepsiahoogude ja epilepsiaavastase ravi võimalikest riskidest lootele selgitama kõigile epilepsiaavastast ravi saavatele rasestumisvõimelistele naistele, eelkõige rasedust kavandavatele naistele ja rasedatele.

Vältida tuleb epilepsiaavastase ravi järsku katkestamist, sest see võib põhjustada epilepsiahoogude teket, millel võivad olla tõsised tagajärjed emale ja lootele.

Epilepsia rasedusaegsel ravimisel tuleb võimaluse korral eelistada monoterapiat, sest olenevalt epilepsiaavastastest ravimitest võib mitme epilepsiaavastase ravimi kasutamisega kaasneda suurem risk kaasasündinud väärarendite tekkeks kui monoterapiaga.

### *Karbamasepiiniga seotud riskid*

X läbib inimese platsentat. Sünnieelne kokkupuude karbamasepiiniga võib suurendada kaasasündinud väärarendite ja muude arenguhäirete riski. Inimestel on sünnieelset kokkupuudet karbamasepiiniga seostatud tõsiste väärarendite 2–3 korda suurema esinemissagedusega kui üldpopulatsioonis, kus nende sagedus on 2–3%. Raseduse ajal karbamasepiini kasutanud naiste lastel on kirjeldatud selliseid väärarendeid nagu neuraalorüü defektid (*spina bifida*), kraniofatsiaalsed defektid, nt huule-/suulaelõhe, südameveresoonkonna väärarendid, hüpospaadiad, sõrmede hüpoplaasia ja eri organsüsteemide muud anomaaliad. Selliste väärarendite suhtes on soovitatav sünnieelne erijälgimine. Epilepsiaga naistel, kes on raseduse ajal kasutanud karbamasepiini ainuravimina või koos teiste epilepsiaavastaste ravimitega, on teatatud laste närvisüsteemi arenguhäiretest. Looteas karbamasepiiniga kokku puutunud laste närvisüsteemi arenguhäirete riski uuringute tulemused on vastuolulised ja riski ei saa välistada.

Rasestumisvõimelised naised ei tohi karbamasepiini kasutada, v.a kui pärast teiste sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalutlemist otsustatakse, et ravimi kasulikkus ületab riskid. Naist tuleb täielikult teavitada karbamasepiini rasedusaegse kasutamise riskidest ja ta peab neist täielikult aru saama.

On tõendeid, et karbamasepiini kasutamisega seotud väärarendite risk võib sõltuda annusest. Kui riskide ja kasulikkuse hoolika hindamise alusel muud ravivõimalust sobivaks ei peeta ja jätkatakse ravi karbamasepiiniga, on soovitatav kasutada monoterapiat ja karbamasepiini kõige väiksemat efektiivset annust ning jälgida plasmakontsentratsiooni. Plasmakontsentratsiooni võib hoida terapeutilise vahemiku 4...12 µg/ml alumises osas eeldusel, et epilepsiahood püsivad kontrolli all.

Mõne epilepsiaavastase ravimiga, nt karbamasepiiniga seoses on teatatud folaadisisalduse vähenemisest seerumis. Folaadivaegus võib ravitavate epilepsiaaga naiste järglastel soodustada sünnidefektide esinemissageduse suurenemist. Enne rasedust ja raseduse ajal on soovitatav manustada täiendavalt foolhapet. Samuti on hüübimishäirete tekke vältimiseks soovitatav anda raseduse viimastel nädalatel naisele ja pärast sündi ka vastsündinule K1-vitamiini.

Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb enne rasestumist ja enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist igati üritada üleminekut muule sobivale ravile. Kui naine rasestub karbamasepiini võtmise ajal, tuleb ta suunata eriarsti juurde karbamasepiinravi uuesti hindamiseks ja muude ravivõimaluste kaalutlemiseks.

[...]

## **Rasestumisvõimelised naised**

**Rasestumisvõimelised naised ei tohi karbamasepiini kasutada, v.a kui pärast teiste sobivate ravivõimaluste hoolikat kaalutlemist otsustatakse, et ravimi kasulikkus ületab riskid. Naist tuleb põhjalikult teavitada karbamasepiini rasedusaegse kasutamise võimalikust lootekahjustuse riskist ja ta peab sellest aru saama ning seega mõistma raseduse kavandamise tähtsust. Rasestumisvõimeliste naiste korral tuleb kaaluda rasedustesti tegemist enne karbamasepiinravi alustamist.**

**Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kaks nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Ensüüme indutseeriva toime tõttu võib karbamasepiin põhjustada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite ravitoime puudumist (vt lõik 4.5), mistõttu tuleb rasestumisvõimelisi naisi nõustada teiste efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise suhtes. Kasutada tuleb vähemalt üht efektiivset rasestumisvastast meetodit (nt emakasisene vahend) või kaht teineteist täiendavat rasestumisvastast meetodit, sealhulgas barjäärimeetod. Igal üksikjuhul tuleb rasestumisvastase meetodi valimisel hinnata individuaalseid asjaolusid, kaasates patsiendi arutellu.**

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Ainevahetus- ja toitumishäired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime.

## **Hüperamoneemia**

### **Pakendi infoleht**

- Lõik 2

Alalõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“

...

**Kui X-i kasutatakse raseduse ajal, on risk kahjustada loodet. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal X-iga ja kaks nädalat pärast viimase annuse võtmist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt „Rasedus ja imetamine“).**

...

Alalõik „Muud ravimid ja X“

...

**Hormonaalsed rasestumisvastased ravimid, nt tabletid, plaastrid, süstitavad vahendid või implantaadid.**

**X võib kahjustada hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite toimet ja vähendada nende efektiivsust raseduse ennetamisel. Pidage nõu oma arstiga ja arutage, mis rasestumisvastase meetodi kasutamine X-i võtmise ajal on teile kõige sobivam.**

Alalõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“

**X võib põhjustada tõsiseid sünnidefekte. Kui te võtate X-i raseduse ajal, on teil kuni 3 korda suurem risk lapse sünnidefekti tekkeks võrreldes naistega, kes ei kasuta epilepsiaravimit. Teatatud on tõsistest sünnidefektidest, sealhulgas neuraaloru defektist (lülisambalõhestumus), näo sünnidefektist (nt ülahuule- ja suulaelõhe), pea sünnidefektist, südamedefektidest, peenise ja kusitiava sünnidefektist (hüpospaadia) ja sõrmedefektidest. Kui olete raseduse ajal kasutanud X-i, tuleb loodet hoolikalt jälgida.**

**Raseduse ajal X-i kasutanud emadel sündinud imikutel on teatatud närvisüsteemi arengu (aju arengu) probleemidest. Mõnes uuringus on leitud, et karbamasepiin kahjustab looteas karbamasepiiniga kokku puutunud laste närvisüsteemi arengut, kuid teistes uuringutes ei ole sellist toimet leitud. Võimalikku mõju närvisüsteemi arengule ei saa välistada.**

**Kui olete fertiilses eas naine, kes ei kavanda rasedust, peate kasutama ravi ajal X-iga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. X võib kahjustada hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite, näiteks rasestumisvastaste tablettide (antibeebipillide) toimet ja vähendada nende efektiivsust raseduse ennetamisel. Pidage nõu oma arstiga, kes arutab teiega, mis rasestumisvastase meetodi kasutamine X-i võtmise ajal on teile kõige sobivam. Kui lõpetate ravi X-iga, peate veel kaks nädalat pärast seda kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.**

**Kui olete fertiilses eas naine ja kavandate rasedust, pidage enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist ja enne rasestumist arstiga nõu, kuidas minna üle muule sobivale ravile, et vältida loote kokkupuudet karbamasepiiniga.**

**Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase, rääkige sellest kohe oma arstile. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud. Ravimi kasutamise lõpetamine ilma arstiga nõu pidamata võib põhjustada epilepsiahooge, mis võivad olla ohtlikud nii teile kui ka lootele. Arst võib otsustada teie ravi muuta.**

**Kui võtate X-i raseduse ajal, võib teie lapsel olla pärast sündi risk hüübimisprobleemide (veritsuse) tekkeks. Arst võib selle ennetamiseks anda teile ja teie lapsele ravimit.**

Alalõik „Muud ravimid ja X“

[...]

Muud epilepsiaravimid [...] **brivaratsetaam.**

- Lõik 4

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

**vere suur ammoniaagisisaldus (hüperammonemia). Hüperammonemia sümptomid võivad olla ärrituvus, segasus, oksendamine, isutus ja unisus.**

**III lisa**  
**Seisukoha rakendamise ajakava**



## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek september 2021
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	31.10.2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	30.12.2021