

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt karbamatsepiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Yhteisvaikutus brivarasetaamin kanssa

Ottaen huomioon kirjallisuudessa saatavilla olevat tiedot yhteisvaikutuksesta brivarasetaamin kanssa sekä brivarasetaamin valmistetietoihin sisältyvät tiedot PRAC katsoi, että karbamatsepiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava siten, että niissä otetaan huomioon karbamatsepiinin ja brivarasetaamin yhteisvaikutus.

Hyperammonemia

Ottaen huomioon hyperammonemiasta kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saadut tiedot, joissakin tapauksissa lääketieteellisten esitietojen puuttuminen mukaan luettuna, todennäköinen aika oireiden alkamiseen, positiivisen altistumisen loppuminen (positive de-challenge) ja/tai uudelleenaltistuminen (positive re-challenge), PRAC päätteli, että karbamatsepiinin ja hyperammonemian välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoo, että karbamatsepiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Käyttö raskauden aikana ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Ottaen huomioon kirjallisuudesta, non-interventiotutkimuksista (myös rekistereistä) ja spontaaneista ilmoituksista saadut tiedot lääkkeen käytöstä raskauden aikana ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, PRAC katsoi, että karbamatsepiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja, joiden sanamuodot poikkeavat toisistaan, on muutettava siten, että niissä otetaan huomioon tiedot raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä, tehokkaan ehkäisyn ja neuvonnan tarpeesta naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta hormonaalisen ehkäisyn kanssa, mikä saattaa johtaa tehon puutteeseen.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Karbamatsepiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että karbamatsepiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin karbamatsepiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleiviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Lisätään tai ajantasaistetaan tietoja seuraavasti:

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Karbamatsepiini voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana. Raskaudenaikainen altistuminen karbamatsepiinille voi lisätä merkittävien synnynnäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.6).

Karbamatsepiinia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei hyödyn katsota muiden soveltuvien hoitovaihtoehtojen huolellisen tarkastelun jälkeen olevan riskejä suurempi.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava kaikista sikiöön kohdistuvista riskeistä, jos he käyttävät karbamatsepiinia raskauden aikana.

Ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista on harkittava raskaustestin tekemistä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Entsyymi-induktion vuoksi karbamatsepiini voi estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksen, ja siksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava tietoa muista tehokkaista ehkäisymenetelmistä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin jo raskauden suunnitteluvaiheessa, jotta vaihtoehtoihin hoitoihin siirtymistä voidaan harkita ennen raskauden alkua ja ehkäisyn lopettamista (ks. kohta 4.6).

Karbamatsepiinia käyttäviä naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tai epäilevät olevansa raskaana.

- Kohta 4.5

Muutetaan yhteisvaikutuksia koskevaa kohtaa seuraavasti:

Aineet, jotka voivat suurentaa aktiivisen metaboliitin karbamatsepiini-10,11-epoksidipitoisuutta plasmassa:

[...]

Koska kohonneet plasman karbamatsepiini-10,11-epoksidipitoisuudet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia (esim. huimaus, uneliaisuus, ataksia, kaksoiskuvien näkeminen), <karbamatsepiinin tai kaupanimen> annostusta on muutettava vastaavasti ja/tai plasmapitoisuuksia on seurattava, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

*Epilepsialääkkeet: progabidi, valproiinihappo, valnoktamidi, valpromidi, primidoni, **brivarasetami**.*

- Kohta 4.6

Lisätään tai ajantasaistetaan tietoja seuraavasti:

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

Erikoislääkärin on kerrottava kaikille epilepsialääkitystä saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä erityisesti raskautta suunnitteleville ja raskaana oleville naisille mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä, joita kouristuskohtaukset ja epilepsialääkkeet voivat aiheuttaa.

Epilepsialääkkeen äkillistä lopettamista on vältettävä, sillä se voi johtaa kohtauksiin, joilla saattaa olla vakavia seurauksia sekä naiselle että syntymättömälle lapselle.

Epilepsiaa on suositeltavaa hoitaa raskauden aikana vain yhdellä lääkkeellä aina kun se on mahdollista, koska useita epilepsialääkkeitä sisältävään hoitoon voi käytetyistä lääkkeistä riippuen liittyä suurempi synnyttäisten epämuodostumien riski kuin yhden lääkkeen käyttöön.

Karbamatsepiiniin liittyvät riskit

X läpäisee ihmisen istukan. Raskaudenaikainen altistuminen karbamatsepiinille voi lisätä synnyttäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä. Ihmisillä esiintyy raskaudenaikaisen karbamatsepiinialtistuksen yhteydessä vakavia epämuodostumia 2–3 kertaa useammin kuin muulla väestöllä, jolla esiintyvyys on 2–3 prosenttia. Karbamatsepiinia raskauden aikana käyttäneiden naisten jälkeläisillä on ilmoitettu sellaisista epämuodostumista kuten hermostoputken sulkeutumishäiriö (selkärankahalkio), huuli- ja suulakihalkion kaltaiset kallon ja kasvojen puutokset, sydämen ja verisuoniston epämuodostumat, hypospadia, sormien vajaakehitys ja muut eri elinjärjestelmien poikkeavuudet. Raskauden aikana suositellaan seulontaa tällaisten epämuodostumien varalta. Karbamatsepiinia yksinään tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa raskauden aikana käyttäneiden epilepsiaa sairastavien naisten lapsilla on raportoitu neurologisia kehityshäiriöitä. Karbamatsepiinille raskauden aikana altistuneiden lasten neurologisten kehityshäiriöiden riskiä koskevat tutkimukset ovat ristiriitaisia, eikä riskiä voida sulkea pois.

Karbamatsepiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hyödyn katsota sopivien hoitovaihtoehtojen huolellisen tarkastelun jälkeen olevan haittoja suurempi. Naiselle on kerrottava kattavasti karbamatsepiinin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä, ja hänen on myös ymmärrettävä ne.

On näyttöä siitä, että karbamatsepiiniin liittyvä epämuodostumien riski mahdollisesti riippuu annoksesta. Jos hyötyjen ja haittojen huolellisen arvioinnin perusteella mikään hoitovaihtoehto ei sovi ja karbamatsepiinihoitoa jatketaan, on käytettävä vain yhtä lääkettä ja pienintä tehoavaa karbamatsepiiniannosta ja seurattava plasmapitoisuuksia. Plasmapitoisuus voidaan säilyttää hoitoalueen 4–12 µg/ml alapäässä, mikäli kohtaukset pysyvät hallinnassa.

Joidenkin epilepsialääkkeiden, kuten karbamatsepiinin, on raportoitu alentavan seerumin folaattitasoa. Tämä puute voi lisätä synnyttäisten epämuodostumien ilmaantuvuutta lääkehoitoa saaneiden epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisillä. Foolihappolisää suositellaan ennen raskautta ja sen aikana. Jälkeläisten verenvuotohäiriöiden ehkäisemiseksi on myös suositeltu, että K1-vitamiinia annetaan sekä äidille raskauden viimeisten viikkojen aikana että vastasyntyneelle.

Jos nainen suunnittelee raskaaksi tulemista, on ehdottomasti pyrittävä siirtymään vaihtoehtoiseen hoitoon ennen raskauden alkua ja ehkäisyn lopettamista. Jos nainen tulee

raskaaksi karbamatsepiinin käytön aikana, hänet on ohjattava erikoislääkärille, jotta karbamatsepiinihoito voidaan arvioida uudelleen ja harkita muita hoitovaihtoehtoja.

[...]

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Karbamatsepiinia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei hyödyn katsota olevan mahdollisia haittoja suurempi muiden soveltuvien hoitovaihtoehtojen huolellisen tarkastelun jälkeen. Naiselle on kerrottava ja hänen on ymmärrettävä, että karbamatsepiinin käyttö raskauden aikana voi vahingoittaa sikiötä ja että mahdollista raskautta on tärkeää suunnitella. Ennen karbamatsepiinihoidon aloittamista on syytä harkita raskaustestin tekemistä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Entsyymi-induktion vuoksi karbamatsepiini voi estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutuksen (ks. kohta 4.5), ja siksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava ohjeita muiden tehokkaiden ehkäisymenetelmien käytöstä. On käytettävä vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (kuten kierukka) tai kahta täydentävää ehkäisymuotoa estemenetelmä mukaan luettuna. Ehkäisymenetelmä valitaan yhdessä potilaan kanssa arvioiden kunkin potilaan yksittäinen tilanne.

- Kohta 4.8

Luokkaan "aineenvaihdunta ja ravitsemus" on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on *tuntematon*:

Hyperammonemia

Pakkausseloste

- Kohta 2

Alakohta "Varoitukset ja varotoimet"

...

X:n käyttö raskauden aikana voi vahingoittaa sikiötä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä X-hoidon aikana ja kahden viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta Raskaus ja imetys).

...

Alakohta "Muut lääkevalmisteet ja X"

...

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, kuten ehkäisytabletit, laastarit, pistokset tai implantaatit.

X saattaa vaikuttaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden toimintaan ja heikentää niiden tehoa raskauden ehkäisyssä. Keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä on sopivin ehkäisymenetelmä X-hoidon aikana.

Alakohta "Raskaus, imetys ja hedelmällisyys"

X voi aiheuttaa vakavia synnynnäisiä epämuodostumia. Jos käytät X:ää raskauden aikana, vauvalla on jopa kolminkertainen synnynnäisen epämuodostuman riski verrattuna sellaisten naisten lapsiin, jotka eivät käytä epilepsialääkettä. Ilmoituksia on saatu sellaisista vakavista synnynnäisistä epämuodostumista kuten hermostoputken sulkeutumishäiriö (selkärankahalkio), kasvojen epämuodostumat, esimerkiksi huuli- ja suulakihalkio, pään synnynnäiset epämuodostumat, sydänviat, peniksen synnynnäinen epämuodostuma, johon liittyy virtsaputken alahalkio (hypospadi), ja sormien epämuodostumat. Syntymätöntä lasta on seurattava tarkasti, jos olet käyttänyt X:ää raskauden aikana.

X:ää raskauden aikana käyttäneiden äitien vauvoilla on raportoitu neurologiseen kehitykseen (aivojen kehitykseen) liittyviä ongelmia. Joidenkin tutkimusten mukaan karbamatsepiinilla on haitallinen vaikutus karbamatsepiinille kohdussa altistuneiden lasten neurologiseen kehitykseen, kun taas toisissa tutkimuksissa tällaista vaikutusta ei ole havaittu. Neurologiseen kehitykseen kohdistuvan vaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät suunnittele raskautta, on käytettävä tehokasta ehkäisyä X-hoidon aikana. X-hoito saattaa vaikuttaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, kuten ehkäisytablettien, toimintaan ja heikentää niiden tehoa raskauden ehkäisyssä. Sopivasta ehkäisytavasta X-hoidon aikana on keskusteltava lääkärin kanssa. Jos X-hoito lopetetaan, tehokkaan ehkäisyn käyttöä on jatkettava vielä kaksi viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka suunnittelevat raskautta, on keskusteltava lääkärin kanssa siirtymisestä muihin sopiviin hoitoihin ennen ehkäisyn lopettamista tai raskaaksi tuloa, jotta sikiö ei altistu karbamatsepiinille.

Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä heti lääkärille. Älä lopeta lääkkeen käyttöä ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Lääkityksen lopettaminen kysymättä asiasta lääkäriltä voi aiheuttaa kohtauksia, jotka voivat olla vaaraksi sinulle ja syntymättömälle lapsellesi. Lääkäri voi päättää muuttaa hoitoasi.

Jos käytät X:ää raskauden aikana, vauvalle voi tulla myös verenvuoto-ongelmia heti syntymän jälkeen. Lääkäri saattaa määrätä sinulle ja vauvallesi lääkettä tämän estämiseksi.

Alakohta "Muut lääkevalmisteet ja X"

[...]

Muut epilepsialäkkeet [...] **brivarasetami.**

- Kohta 4

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

veren suuri ammoniakkipitoisuus (hyperammonemia). Hyperammonemian oireita voivat olla ärtyisyys, sekavuus, oksentelu, ruokahaluttomuus ja uneliaisuus.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuussa 2021
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	31.10.2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30.12.2021