

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za karbamazepin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Interakcija s brivaracetamom

S obzirom na podatke o interakciji s brivaracetamom dostupne iz literature i iz informacije o lijeku za brivaracetam, PRAC je zaključio da je potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže karbamazepin kako bi se uključila interakcija između karbamazepina i brivaracetama.

Hiperamonemija

S obzirom na podatke o hiperamonemiji dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima nepostojanje relevantne anamneze, blisku vremensku povezanost, povlačenje nuspojava nakon prekida uzimanja lijeka (pozitivan *dechallenge*) i/ili ponovnu pojavu nuspojava nakon ponovnog uvođenja lijeka (pozitivan *rechallenge*), PRAC smatra da je uzročna povezanost između karbamazepina i hiperamonemije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže karbamazepin.

Primjena tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi

S obzirom na podatke o primjeni karbamazepina tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi dostupne iz literature, neintervencijskih ispitivanja (uključujući registre) i spontanijh prijava, PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže karbamazepin, a koje nemaju slična upozorenja, potrebno izmijeniti kako bi se uvrstile informacije o rizicima povezanim s primjenom tijekom trudnoće, istaknula potreba za učinkovitom kontracepcijom i savjetovanjem žena reproduktivne dobi te upozorilo na moguću interakciju s hormonskom kontracepcijom koja bi mogla dovesti do nedostatka djelotvornosti.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za karbamazepin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) karbamazepin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže karbamazepin trenutno odobrene EU-u ili one koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani je tekst ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Informacije treba uvrstiti ili ažurirati na sljedeći način:

Žene reproduktivne dobi

Karbamazepin može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizik od velikih urođenih malformacija i drugih štetnih razvojnih ishoda (vidjeti dio 4.6).

Karbamazepin se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi osim ako se procijeni da korist premašuje rizike nakon pažljivog razmatranja prikladnih zamjenskih mogućnosti liječenja.

Žene reproduktivne dobi treba u potpunosti informirati o mogućim rizicima za fetus ako uzimaju karbamazepin tijekom trudnoće.

Prije početka liječenja karbamazepinom u žena reproduktivne dobi potrebno je razmotriti provođenje testa na trudnoću.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do dva tjedna nakon prekida liječenja. Zbog indukcije enzima, karbamazepin može dovesti do izostanka terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva, stoga je potrebno savjetovati žene reproduktivne dobi o primjeni drugih učinkovitih kontracepcijskih metoda (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Žene reproduktivne dobi treba upozoriti na potrebu savjetovanja s njihovim liječnikom čim počnu planirati trudnoću kako bi se razmotrio prelazak na zamjensko liječenje prije začeća i prije prekida primjene kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da se odmah obrate liječniku ako zatrudne ili misle da bi mogle biti trudne, a uzimaju karbamazepin.

- Dio 4.5

Dio o interakcijama treba izmijeniti na sljedeći način:

Lijekovi koji mogu povećati razine aktivnog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi:

[...]

Budući da povećane razine karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi mogu dovesti do nuspojava (npr. omaglica, omamljenost, ataksija, diplopija), dozu <karbamazepina ili naziv lijeka> potrebno je prilagoditi u skladu s time i/ili pratiti razine u plazmi kada se primjenjuje istodobno s tvarima opisanim u nastavku:

*Antiepileptici: progabid, valproična kiselina, valnoktamid, valpromid, primidon, **brivaracetam**.*

- Dio 4.6

Informacije treba uvrstiti ili ažurirati na sljedeći način:

Trudnoća

Rizici povezani s antiepilepticima općenito

Svim ženama reproduktivne dobi koje primaju terapiju za liječenje epilepsije, a posebno ženama koje planiraju trudnoću i trudnicama, potrebno je pružiti savjet specijalista u vezi s mogućim rizicima za fetus izazvanim epileptičkim napadajima i antiepilepticima. Treba izbjegavati nagli prekid terapije antiepileptičkim lijekovima jer to može dovesti do pojave napadaja koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete.

Monoterapija se preporučuje za liječenje epilepsije u trudnoći kad god je to moguće jer bi terapija s više antiepileptika mogla biti povezana s većim rizikom od urođenih malformacija nego monoterapija, ovisno o antiepilepticima koji se koriste.

Rizici povezani s karbamazepinom

Lijek X prolazi kroz posteljicu u ljudi. Prenatalna izloženost karbamazepinu može povećati rizik od urođenih malformacija i drugih štetnih razvojnih ishoda. U ljudi se izloženost karbamazepinu tijekom trudnoće povezuje s 2 do 3 puta većom učestalošću velikih malformacija nego u općoj populaciji, u kojoj je učestalost 2 do 3 %. Malformacije kao što su defekti neuralne cijevi (spina bifida), kraniofacijalne anomalije kao što je rascjep usne/nepca, kardiovaskularne malformacije, hipospadija, hipoplazija prstiju i druge anomalije koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, zabilježene su kod djece koju su rodile žene koje su koristile karbamazepin tijekom trudnoće. Preporučuje se specijalistički prenatalni nadzor za te malformacije. Neurorazvojni poremećaji zabilježeni su kod djece koju su rodile žene s epilepsijom koje su tijekom trudnoće koristile samo karbamazepin ili karbamazepin u kombinaciji s drugim antiepilepticima. Rezultati ispitivanja koja su istraživala rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece izložene karbamazepinu tijekom trudnoće proturječni su te se rizik ne može isključiti.

Karbamazepin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako se procijeni da korist nadmašuje rizike nakon pažljivog razmatranja prikladnih zamjenskih mogućnosti liječenja. Žena treba biti potpuno informirana i razumjeti rizike uzimanja karbamazepina tijekom trudnoće.

Dokazi upućuju na to da bi stopa rizika od malformacija uzrokovanih karbamazepinom mogla ovisiti o dozi. Ako se na temelju pažljive procjene rizika i koristi ocijeni da ne postoji mogućnost odgovarajućeg zamjenskog liječenja, a liječenje karbamazepinom se nastavlja, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu karbamazepina u monoterapiji te se preporučuje praćenje razina u plazmi. Koncentracija u plazmi može se održavati u donjem dijelu terapijskog raspona od 4 do 12 mikrograma/ml pod uvjetom da se kontrola napadaja održava.

Za neke antiepileptike, kao što je karbamazepin, zabilježeno je da smanjuju razine folata u serumu. Taj nedostatak može doprinijeti povećanoj učestalosti urođenih mana kod djece koju su rodile žene liječene antiepilepticima. Preporučuje se uzimanje nadomjestaka folne kiseline prije i tijekom trudnoće. Kako bi se spriječili poremećaji krvarenja u djece, također se preporučuje davanje vitamina K1 trudnici tijekom posljednjih tjedana trudnoće i novorođenčetu.

Ako žena planira trudnoću, potrebno je uložiti sve napore kako bi prešla na odgovarajuće zamjensko liječenje prije začeća i prije prekida primjene kontracepcije. Ako žena zatrudni tijekom liječenja karbamazepinom, potrebno ju je uputiti liječniku specijalistu radi ponovne procjene liječenja karbamazepinom i razmatranja mogućnosti zamjenskog liječenja.

[...]

Žene reproduktivne dobi

Karbamazepin se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi osim ako se procijeni da potencijalna korist nadmašuje rizike nakon pažljivog razmatranja prikladnih zamjenskih mogućnosti liječenja. Žena treba biti u potpunosti informirana i razumjeti rizik od mogućeg oštećenja fetusa ako se karbamazepin uzima tijekom trudnoće te stoga i važnost planiranja trudnoće. Prije početka liječenja karbamazepinom potrebno je razmotriti testiranje na trudnoću u žena reproduktivne dobi.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do dva tjedna nakon liječenja. Zbog indukcije enzima, karbamazepin može dovesti do izostanka terapijskog učinka hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5), pa je stoga potrebno savjetovati žene reproduktivne dobi o uporabi drugih učinkovitih kontracepcijskih metoda. Potrebno je koristiti najmanje jednu učinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uređaj) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući mehaničku metodu. Pri odabiru metode kontracepcije potrebno je u svakom od slučaja procijeniti individualne okolnosti uključivanjem bolesnika u razgovor.

- Dio 4.8.

Sljedeću nuspojavu treba dodati u klasifikaciju organskih sustava (SOC) pod Poremećaji metabolizma i prehrane s učestalošću *nepoznato*:

Hiperamonemija

Uputa o lijeku

- Odjeljak 2.

Pododjeljak: „Upozorenja i mjere opreza”

...

Postoji rizik od štete za nerođeno dijete ako se lijek X koristi tijekom trudnoće. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom X i do dva tjedna nakon posljednje doze (pogledajte dio „Trudnoća i dojenje”).

...

Pododjeljak „Drugi lijekovi i lijek X”

...

Hormonska kontracepcijska sredstva, npr. tablete, flasteri, injekcije ili implantati

Lijek X može utjecati na djelovanje hormonskih kontraceptiva i umanjiti njihovu učinkovitost u sprječavanju trudnoće. Posavjetujte se sa svojim liječnikom koji će s Vama razgovarati o najprikladnijoj vrsti kontracepcije za vrijeme uzimanja lijeka X.

Pododjeljak „Trudnoća, dojenje i plodnost”

Lijek X može uzrokovati velike urođene mane. Ako uzimate lijek X tijekom trudnoće, Vaše će dijete biti izloženo do 3 puta većem riziku od urođenih mana nego djeca žena koje ne uzimaju antiepileptike. Prijavljene su velike urođene mane, uključujući defekt neuralne cijevi (rascjep kralježnice), urođene anomalije lica kao što su rascjep gornje usnice i nepca, urođene anomalije glave, srčane mane, urođene mane penisa koje zahvaćaju otvor mokraćne cijevi (hipospadija) i urođene mane prstiju. Vaše nerođeno dijete treba pažljivo nadzirati ako ste uzimali lijek X tijekom trudnoće.

Prijavljeni su problemi s neurološkim razvojem (razvojem mozga) u novorođenčadi čije su majke koristile lijek X tijekom trudnoće. Neka ispitivanja su pokazala da karbamazepin negativno utječe na neurološki razvoj djece izložene karbamazepinu u maternici, dok druga ispitivanja nisu utvrdila takav učinak. Ne može se isključiti mogućnost utjecaja na neurološki razvoj.

Ako ste žena reproduktivne dobi i ne planirate trudnoću, trebali biste koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom X. Lijek X može utjecati na djelovanje hormonskih kontracepcijskih sredstava kao što su kontracepcijske pilule i smanjiti njihovu učinkovitost u sprječavanju trudnoće. Obratite se svojem liječniku koji će s Vama razmotriti najprikladniju vrstu kontracepcije za vrijeme uzimanja lijeka X. Ako prekinete liječenje lijekom X, morate nastaviti koristiti učinkovitu kontracepciju još dva tjedna nakon prestanka liječenja.

Ako ste žena u reproduktivnoj dobi i planirate trudnoću, prije nego što prestanete koristiti kontracepciju i prije nego što zatrudnite razgovarajte s liječnikom o prelasku na drugu prikladnu terapiju kako biste izbjegli izlaganje nerođenog djeteta karbamazepinu.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah obavijestite svog liječnika. Ne smijete prestati uzimati lijek dok niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom. Ako prekinete uzimati svoj lijek bez savjetovanja s liječnikom, možete dobiti napadaje koji mogu biti opasni za Vas i Vaše nerođeno dijete. Vaš liječnik može odlučiti promijeniti Vašu terapiju.

Ako uzimate lijek X tijekom trudnoće, Vaše je dijete također izloženo riziku od poremećaja krvarenja odmah nakon rođenja. Vaš liječnik može Vama i Vašem djetetu dati lijek kako bi se to spriječilo.

Pododjeljak „Drugi lijekovi i lijek X“

[...]

Drugi lijekovi za liječenje epilepsije [...] **brivaracetam.**

- Dio 4.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

visoke razine amonijaka u krvi (hiperamonemija). Simptomi hiperamonemije mogu uključivati razdražljivost, smetenost, povraćanje, gubitak apetita i pospanost.

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	31. listopada 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	30. prosinca 2021.