

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a karbamazepinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Gyógyszerkölcsonhatás brivaracetámmal

Figyelembe véve a brivaracetámmal való gyógyszerkölcsonhatásra vonatkozóan a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokat és a brivaracetám kísérőirataiban szereplő információkat, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a karbamazepint tartalmazó készítmények kísérőiratait módosítani kell, hogy azok tükrözzék a karbamazepin és a brivaracetám közötti kölcsonhatást.

Hyperammonaemia

Figyelembe véve a szakirodalomból és a spontán jelentésekből származó, a hyperammonaemiára vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat, beleértve néhány esetben a releváns kórelőzmény hiányát, a kialakulásig eltelő időt, a pozitív de-challenge-et és/vagy re-challenge-et, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a karbamazepin és a hyperammonaemia közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a karbamazepint tartalmazó termékek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Alkalmazás terhesség alatt és fogamzóképes nőknél

Figyelembe véve a terhesség alatt és a fogamzóképes nők esetében történő alkalmazásra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat a szakirodalomból, a beavatkozással nem járó vizsgálatokból (beleértve az adatbázisokat) és a spontán jelentésekből, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a karbamazepint tartalmazó készítmények kísérőiratait – ha azok még nem tartalmazzák hasonló szövegrészt – módosítani kell annak érdekében, hogy tartalmazzák azokat az információkat, amelyek a terhesség alatti alkalmazással járó kockázatokra, a fogamzóképes nők esetében a hatékony fogamzásgátlás és tanácsadás szükségességére, valamint a hormonális fogamzásgátlással való, potenciálisan a hatásosság hiányához vezető lehetséges kölcsonhatásra vonatkoznak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A karbamazepinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a karbamazepint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, karbamazepint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és kérelmezők/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg **aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4. pont

Az információkat az alábbiak szerint kell feltüntetni vagy frissíteni:

Fogamzóképes nők

A karbamazepin várandósoknál alkalmazva magzati károsodást okozhat. A prae-natalis karbamazepin-expozíció növelheti a súlyos veleszületett rendellenességek és más kedvezőtlen fejlődési kimenetek kockázatát (lásd a 4.6. pontot).

A karbamazepin nem alkalmazható fogamzóképes nőknél, kivéve, ha az előnyök – a megfelelő alternatív kezelési lehetőségek gondos mérlegelését követően is – meghaladják a kockázatokat.

A fogamzóképes nőt teljeskörűen tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról, ha a terhesség alatt karbamazepint szednek.

A karbamazepin-kezelés megkezdése előtt fogamzóképes nőknél mérlegelni kell terhességi teszt elvégzését.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés abbahagyását követően két hétig. Az enzimindukció miatt a karbamazepin a hormonális fogamzásgátlók terápiás hatásának elégtelenségét okozhatja, ezért a fogamzóképes nőt tájékoztatni kell az egyéb hatékony fogamzásgátló módszerek alkalmazásáról (lásd a 4.5. és 4.6. pontot).

A fogamzóképes nőt tájékoztatni kell arról, hogy terhesség tervezése esetén mielőbb fel kell keresniük kezelőorvosukat, hogy megbeszéljék az alternatív kezelésre való áttérést, még a fogamzás és a fogamzásgátlás abbahagyása előtt (lásd a 4.6. pontot).

A karbamazepint szedő fogamzóképes nőt tájékoztatni kell arról, hogy amikor teherbe esnek, vagy úgy gondolják, hogy terhesek lettek, azonnal keressék fel kezelőorvosukat.

- 4.5. pont

A gyógyszerkölsönhatásokról szóló részt a következőképpen kell módosítani:

A karbamazepin-10,11-epoxid aktív metabolit plazmaszintjét esetlegesen növelő szerek:

[...]

Mivel a karbamazepin-10,11-epoxid plazmaszintjének emelkedése mellékhatásokat (pl. szédülés, álmoság, ataxia, diplopia) okozhat, a(z) <karbamazepin vagy készítmény neve> adagját ennek megfelelően kell módosítani és/vagy a plazmaszinteket az alábbiakban ismertetett anyagokkal történő egyidejű alkalmazás esetén nyomon kell követni:

*Antiepileptikumok: progabid, valproinsav, valnoktamid, valpromid, primidon, **brivaracetám**.*

- 4.6. pont

Az információkat az alábbiak szerint kell feltüntetni vagy frissíteni:

Terhesség

Az antiepileptikumokkal kapcsolatos általános kockázatok

A görcsrohamok és antiepileptikumok által okozott, magzatot érintő lehetséges kockázatokra vonatkozóan szakorvosi tanácsot kell adni minden antiepileptikumot szedő, fogamzóképes nőnek, különösen a terhességet tervező és terhes nőknek.

Az antiepileptikum-kezelés hirtelen leállítását kerülni kell, mivel ez görcsrohamokhoz vezethet, amelyek súlyos következményekkel járhatnak az anyára és a magzatra nézve.

Az epilepszia terhesség alatti kezelésére monoterápia javasolt, mivel a több antiepileptikummal végzett kezelés a monoterápiához képest – az együtt adott antiepileptikumoktól függően – a veleszületett rendellenességek nagyobb kockázatát jelentheti.

A karbamazepinnel kapcsolatos kockázatok

A(z) X emberben átjut a placentán. A prae-natalis karbamazepin-expozíció növelheti a súlyos veleszületett rendellenességek és más kedvezőtlen fejlődési kimenetek kockázatát. Embernél a terhesség alatti karbamazepin-expozíció 2-3-szor nagyobb gyakorisággal okoz súlyos rendellenességeket, mint az átlagpopulációban, ahol 2-3%-os gyakorisággal fordul elő. A terhesség alatt karbamazepint szedő nők gyermekeinél többek között az alábbi fejlődési rendellenességekről számoltak be: velőcsőzáródási rendellenességek (spina bifida), craniofacialis rendellenességek, például ajak- és szájpadasadék, cardiovascularis rendellenességek, hypospadiasis, az ujjak hypoplasiája és más, különböző szervrendszereket érintő rendellenességek. Ezen rendellenességek terhesség alatti speciális figyelemmel kísérése javasolt. Idegrendszeri fejlődési rendellenességről számoltak be olyan gyermekek esetében, akiknek epilepsziában szenvedő édesanyja a terhesség alatt önmagában vagy más antiepileptikumokkal kombinációban karbamazepint szedett. A terhesség alatt karbamazepinnek kitett gyermekeknél fellépő idegrendszeri fejlődési rendellenességek kockázatával kapcsolatos vizsgálatok ellentmondásosak, a kockázat nem zárható ki.

A karbamazepin nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha az előnyök – a megfelelő alternatív kezelési lehetőségek gondos mérlegelését követően is – meghaladják a kockázatokat. Az érintett nőknek teljeskörű tájékoztatás után meg kell érteniük a karbamazepin terhesség alatti alkalmazásának kockázatait.

A bizonyítékok arra utalnak, hogy a karbamazepin alkalmazása esetén előforduló rendellenességek kockázata dóziszfüggő lehet. Ha a kockázatok és előnyök körültekintő értékelése alapján alternatív kezelési lehetőség nem alkalmazható, és folytatják a karbamazepin-kezelést, monoterápiát és a karbamazepin legalacsonyabb hatékony dózisát kell alkalmazni, valamint javasolt a plazmaszintek nyomon követése. A plazmakoncentrációt a 4-12 mikrogramm/ml közötti terápiás tartomány alsó felében lehet tartani, amennyiben a rohamkontroll fennmarad.

Egyes antiepileptikumok, például a karbamazepin esetében a szérum folsavszintjének csökkenéséről számoltak be. Ez a hiány hozzájárulhat a kezelt epilepsziás nők gyermekeinél előforduló fejlődési rendellenességek nagyobb gyakoriságához. A terhesség előtt és alatt folsavpótlás javasolt. A gyermek vérzési rendellenességeinek megelőzése érdekében javasolt továbbá, hogy a terhesség utolsó heteiben az anya, majd az újszülött is K1-vitamint kapjon.

Ha a beteg gyermeket szeretne, mindent meg kell tenni annak érdekében, hogy a fogamzás előtt, illetve a fogamzástól való abba hagyása előtt megfelelő alternatív kezelésre váltsanak.

Ha egy nő karbamazepin-kezelés alatt esik teherbe, szakorvoshoz kell beutalni a karbamazepin-kezelés újraértékelése és alternatív kezelési lehetőségek mérlegelése céljából.

[...]

Fogamzóképes nők

A karbamazepin nem alkalmazható fogamzóképes nőknél, kivéve, ha a lehetséges előnyök – a megfelelő alternatív kezelési lehetőségek gondos mérlegelését követően is – meghaladják a kockázatokat. Az érintett nőknek teljeskörű tájékoztatás után meg kell érteniük a karbamazepin terhesség alatti alkalmazásának potenciális magzatkárosító kockázatait, ezért is fontos a terhesség tervezése. A karbamazepin-kezelés megkezdése előtt fogamzóképes nőknél mérlegelni kell terhességi teszt elvégzését.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés abbahagyását követően két hétig. Az enzimindukció miatt a karbamazepin a hormonális fogamzásgátlók terápiás hatásának elégtelenségét okozhatja (lásd a 4.5 pontot), ezért a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell az egyéb hatékony fogamzásgátló módszerek alkalmazásáról. Legalább egy hatásos fogamzásgátló módszert (például méhen belüli eszköz) vagy két kiegészítő fogamzásgátló módszert, többek között barrier-módszert kell alkalmazni. A fogamzásgátló módszer kiválasztásánál az adott beteg körülményeit minden egyes esetben értékelni kell, a megbeszélésbe a beteget is be kell vonni.

- 4.8. pont

Az „Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

Hyperammonaemia

Betegtájékoztató

- 2. pont

Alpont: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”:

...

A(z) X terhesség alatti alkalmazása esetén fennáll a magzat károsodásának kockázata. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a(z) X-kezelés alatt és két hétig az utolsó adag beadását követően (lásd: Terhesség és szoptatás).

...

„Egyéb gyógyszerek és a(z) X” alpont

...

Hormonális fogamzásgátlók, pl. tabletták, tapaszok, injekciók vagy implantátumok.

A(z) X befolyásolhatja a hormonális fogamzásgátlók hatását, és csökkentheti terhességet megelőző hatásosságukat. Beszéljen kezelőorvosával, hogy együtt válasszák ki az Önnek leginkább megfelelő fogamzásgátló módszert, amelyet a(z) X-kezelés alatt alkalmaznia kell.

„Terhesség, szoptatás és termékenység” alpont

A(z) X komoly fejlődési rendellenességeket okozhat. A(z) X terhesség alatti alkalmazása esetén akár háromszor nagyobb a fejlődési rendellenességek kockázata, mint azon nők esetében, akik nem szednek antiepileptikumot. Súlyos fejlődési rendellenességekről, többek között velőcsőzáródási rendellenességekről (nyitott gerinc), az arc fejlődési rendellenességeiről, például a felső ajak- és a száypad hasadékáról, a koponya születési rendellenességeiről, szívrendellenességekről, a pénisz húgyúti nyílást érintő fejlődési rendellenességeiről (hipospadiázis) és az ujjak rendellenességeiről számoltak be. A magzat állapotát folyamatosan ellenőrizni kell, ha terhessége alatt X-kezelésben részesül.

A terhesség alatt X-kezelésben részesülő anyák csecsemőinél idegrendszeri fejlődési rendellenességekről (az agy fejlődéseének rendellenességeiről) számoltak be. Egyes vizsgálatok azt mutatták, hogy a karbamazepin kedvezőtlenül befolyásolja a méhben karbamazepinnek kitett gyermekek idegrendszeri fejlődését, míg más vizsgálatok nem mutattak ki ilyen hatást. Az idegrendszer fejlődésére gyakorolt hatás lehetősége nem zárható ki.

Ha Ön fogamzóképes nő és nem szeretne gyermeket, a(z) X-kezelés alatt hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia. A(z) X befolyásolhatja a hormonális fogamzásgátlók, például a fogamzásgátló tabletták hatását, és csökkentheti azok hatásosságát a terhesség megelőzésében. Beszéljen kezelőorvosával, hogy együtt válasszák ki az Önnek leginkább megfelelő fogamzásgátló módszert, amelyet a(z) X-kezelés alatt alkalmaznia kell. A(z) X-kezelés abbahagyása esetén a kezelés befejezését követően még két hétig hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Ha Ön fogamzóképes nő, és gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyja a fogamzásgátlást és terhes lesz, hogy más megfelelő kezelésre váltson annak érdekében, hogy gyermekét megszületése előtt ne érje karbamazepin-hatás.

Ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, erről haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését mindaddig, amíg erről nem beszélt kezelőorvosával. Ha kezelőorvosa megkérdezése nélkül hagyja abba a gyógyszer szedését, az görcsrohamokhoz vezethet, amelyek veszélyesek lehetnek Önre és születendő gyermekeire. Kezelőorvosa más gyógyszer választása mellett dönthet.

Ha X-et/-ot szed a terhesség alatt, gyermekénél rögtön a születés után fennáll a vérzészavarok kockázata. Kezelőorvosa olyan gyógyszert adhat Önnek és gyermekének, amellyel ez megelőzhető.

„Egyéb gyógyszerek és a(z) X” alpont

[...]

Egyéb epilepszia-gyógyszerek [...] **brivaracetám.**

- 4. pont

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

az ammónia magas szintje a vérben (hiperammonémia). A hiperammonémia tünetei közé tartozhat az ingerlékenység, a zavartság, a hányás, az étvágytalanság és az álmoság.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2021. szeptemberi CMDh-ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek továbbítása az illetékes nemzeti hatóságokhoz:	2021. október 31.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2021. december 30.