

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir carbamazepin eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Milliverkanir við brivaracetam

Í ljósi þeirra upplýsinga sem liggja fyrir um milliverkanir við brivaracetam í birtum gögnum og upplýsingum í samantekt á eiginleikum brivaracetam komst PRAC að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda carbamazepin til að endurspegla milliverkanir milli carbamazepins og brivaracetam.

Blóðammóníakhækkun (hyperammonaemia)

Í ljósi upplýsinga sem liggja fyrir um blóðammóníakhækkun í birtum gögnum og tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins, í sumum tilfellum án viðeigandi sjúkrasögu, sennilegs tíma fram að upphafi einkenna, einkenni hurfu eftir að notkun lyfsins var hætt og/eða komu aftur eftir að notkun lyfsins hófst aftur, telur PRAC að orsakasamband á milli carbamazepins og blóðammóníakhækkunar sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda carbamazepin til samræmis.

Notkun á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri

Í ljósi upplýsinga sem liggja fyrir um notkun á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri í birtum gögnum, rannsóknum án inngríps (þ.m.t. gagnagrunnum) og tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins komst PRAC að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir sem innihalda carbamazepin, sem ekki hafa álfika orðalag, til að fram komi upplýsingar um þá áhættu sem fylgir notkun á meðgöngu, þörf á öruggum getnaðarvörnum og ráðgjöf fyrir konur á barneignaraldri og möguleikinn á milliverkun við hormónagetnaðarvörn sem getur skert virkni.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstæðna fyrir carbamazepin telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda carbamazepin, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda carbamazepin og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Eftirfarandi upplýsingum skal bæta við eða uppfæra:

Konur á barneignaraldri

Carbamazepin getur valdið fósturskaða ef það er gefið barnshafandi konu. Útsetning fyrir carbamazepini á meðgöngu getur aukið hættu á alvarlegum meðfæddum vansköpunum og öðrum aukaverkunum á þroska (sjá kafla 4.6).

Konur á barneignaraldri mega ekki nota carbamazepin nema ávinningur teljist vega þyngra en áhætta eftir að aðrar mögulegar meðferðir hafa verið teknar til vandlegrar skoðunar.

Konur á barneignaraldri verða að vera fyllilega upplýstar um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið ef þær taka carbamazepin á meðgöngu.

Áður en meðferð kvenna á barneignaraldri með carbamazepini er hafin skal íhuga að taka þungunarpróf.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í tvær vikur eftir að meðferð lýkur. Vegna ensímhvötunar getur carbamazepin leitt til þess að hormónagetnaðarvarnir hætti að virka og því skal ráðleggja konum á barneignaraldri um notkun annarra örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Upplýsa skal konur á barneignaraldri um nauðsyn þess að hafa samband við lækni um leið og fyrirhugað er að eignast barn til að ræða um skipti yfir í aðrar meðferðir fyrir getnað og áður en notkun getnaðarvarna er hætt (sjá kafla 4.6).

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri sem taka carbamazepin að hafa strax samband við lækni ef þær verða barnshafandi eða telja að þær gætu verið barnshafandi.

- Kafli 4.5

Breyta skal kaflanum um milliverkanir á eftirfarandi hátt:

Lyf sem geta aukið magn virka umbrotsefnisins carbamazepin-10,11-epoxíðs í plasma:

[...]

þar sem aukið magn carbamazepin-10,11-epoxíðs í plasma getur valdið aukaverkunum (t.d. sundli, syfju, ósamhæfingu hreyfinga, tvísýni) skal stilla skammt <carbamazepins eða heiti lyfs> til samræmis við það og/eða hafa eftirlit með plasmaþéttni við notkun samhliða eftirtöldum lyfjum:

*Flogaveikilyf: progabide, valpróinsýra, valnoctamíð, valprómíð, primidón, **brivaracetam**.*

- Kafli 4.6

Eftirfarandi upplýsingum skal bæta við eða uppfæra:

Meðganga

Áhætta í tengslum við flogaveikilyf almennt

Gefa skal öllum konum á barneignaraldri sem taka flogaveikilyf sérfræðiráðgjöf um þá mögulegu hættu sem fóstri stafar af bæði flogum og flogaveikilyfjum, sérstaklega konum sem fyrirhuga barneignir og konum sem eru barnshafandi.

Forðast skal að hætta skyndilega að nota flogaveikilyf þar sem slíkt getur valdið flogum sem geta haft alvarlegar afleiðingar í för með sér fyrir konuna og barnið í móðurkviði.

Þegar meðhöndla þarf flogaveiki á meðgöngu skal veita einlyfjameðferð þegar mögulegt er þar sem meðferð með mörgum flogaveikilyfjum getur tengst aukinni hættu á meðfæddum vansköpunum miðað við einlyfjameðferð, eftir því hvaða flogaveikilyf eru notuð.

Áhætta tengd carbamazepini

X fer yfir fylgju hjá mönnum. Útsetning fyrir carbamazepini á meðgöngu getur aukið hættu á meðfæddum vansköpunum og öðrum aukaverkunum á þroska. Hjá mönnum tengist útsetning fyrir carbamazepini á meðgöngu tvisvar til þrisvar sinnum hærrí tíðni alvarlegra vanskapana en almennt hjá fólki, þar sem tíðnin er 2-3%. Greint hefur verið frá fæðingargalla á borð við galla í taugapípu (klofinn hrygg), göllum í höfuðkúpu og andliti á borð við klofna vör/ klofinn góm, vansköpun hjarta- og æðakerfis, neðanrás, vanvexti fingra og öðrum vansköpunum ýmissa líkamskerfa hjá börnum kvenna sem notuðu carbamazepin á meðgöngu. Ráðlagt er að hafa sérstakt eftirlit með þessum vansköpunum á meðgöngu. Tilkynnt hefur verið um taugabroskaröskunarfræðilegar raskanir hjá börnum kvenna með flogaveiki sem notuðu carbamazepin eitt og sér eða ásamt öðrum flogaveikilyfjum á meðgöngu. Rannsóknunum sem tengjast hættu á taugabroskaröskunarfræðilegum röskunum hjá börnum sem útsett voru fyrir carbamazepini á meðgöngu ber ekki saman og ekki er hægt að útiloka áhættu.

Ekki skal nota carbamazepin á meðgöngu nema ávinningur teljist veða þyngra en áhættan eftir að aðrar mögulegar meðferðir hafa verið teknar til vandlegrar skoðunar. Konan þarf að vera fyllilega upplýst og meðvituð um þær áhættur sem fylgja notkun carbamazepins á meðgöngu.

Vísbindingar eru um að hætta á vansköpun með carbamazepini geti verið skammtaháð. Ef engin önnur meðferð telst vera viðeigandi eftir vandlegt mat á áættu og ávinningi og meðferð með carbamazepini er haldið áfram skal veita einlyfjameðferð og gefa lægsta skammt af carbamazepini sem skilar árangri, og ráðlegt er að hafa eftirlit með plasmagildum. Plasmabéttni skal haldið á neðri hluta meðferðarbilsins frá 4 til 12 míkrogrömmum/ml, að því gefnu að áfram haldist stjórn á flogum.

Greint hefur verið frá að sum flogaveikilyf á borð við carbamazepin lækki gildi fólats í sermi. Þessi skortur getur átt þátt í aukinni tíðni fæðingargalla hjá börnum kvenna sem fá meðferð við flogaveiki. Ráðlagt er að taka inn fólínsýru fyrir og meðan á meðgöngu stendur. Til að koma í veg fyrir blæðingar hjá barni hefur einnig verið ráðlagt að gefa móður K1-vítamín á síðustu vikum meðgöngunnar og einnig nýburum.

Ef kona áformar að verða barnshafandi skal reyna allt til að skipta yfir í viðeigandi meðferð fyrir getnað og áður en hætt er að nota getnaðarvarnir. Ef kona verður barnshafandi á meðan hún tekur carbamazepin skal vísa henni til sérfræðings til að endurmeta meðferðina með carbamazepini og íhuga aðra meðferðarkosti.

[...]

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri mega ekki nota carbamazepin nema hugsanlegur ávinningur teljist veða þyngra en áhættan eftir að aðrar mögulegar meðferðir hafa verið teknar til vandlegrar skoðunar. Konan þarf að vera fyllilega upplýst og meðvituð um hættu á mögulegum skaða fyrir fóstrið ef carbamazepin er tekið á meðgöngu og þar með mikilvægi þess að skipuleggja hugsanlega meðgöngu. Áður en meðferð kvenna á barneignaraldri með carbamazepini er hafin skal íhuga að taka þungunarpróf.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í tvær vikur eftir að meðferð lýkur. Vegna ensímhvötunar getur carbamazepin leitt til þess að hormónagetnaðarvarnir hætti að virka (sjá kafla 4.5) og því skal ráðleggja konum á barneignaraldri um notkun annarra örugggra getnaðarvarna. Notað skal í það minnsta eina örugga getnaðarvörn (til dæmis lykkjuna) eða tvær getnaðarvarnir sem bæta hvor aðra upp, þar á meðal hindrandi getnaðarvarnir (til dæmis smökk, hettu). Við val á getnaðarvörnum skal taka aðstæður hverju sinni með í reikninginn og hafa sjúklinginn með í ráðum.

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn „Efnaskipti og næring“ með *tíðni ekki þekkt*:

Blóðammóníakhækkun

Fylgiseðill

- Kafli 2

Undirkaflir: „Varnaðarorð og varúðarreglur“

...

Hætta er á að barn í móðurkviði verði fyrir skaða ef X er notað á meðgöngu. Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með X stendur og í tvær vikur eftir síðasta skammt (sjá „Meðganga og brjóstgjöf“).

...

Undirkaflinn „Notkun annarra lyfja samhliða X“

...

Hormónagetnaðarvarnir, svo sem pillan, plástrar, inndælingar eða ígræðslur.

X getur haft áhrif á virkni hormónagetnaðarvarna og minnkað getu þeirra til að koma í veg fyrir þungun. Ræddu við lækinn, sem mun ræða við þig um hentugustu getnaðarvörnina fyrir þig á meðan þú notar X.

Undirkaflinn „Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi“

X getur valdið alvarlegum fæðingargöllum. Ef þú tekur X á meðgöngu verður hættan á fæðingargöllum þreföld miðað við hjá konum sem ekki taka flogaveikilyf. Greint hefur verið frá alvarlegum fæðingargöllum á borð við galla í taugapípu (klofinn hrygg), vansköpun á andliti á borð við klofna efri vör og klofinn góm, vansköpun á höfði, hjartagalla, vansköpun á þvagopi reðurs (neðanrás) og vansköpun fingra. Hafa skal náið eftirlit með ófædda barninu ef þú hefur tekið X á meðgöngu.

Tilkynnt hefur verið um vandamál tengd taugabroska (broska heilans) hjá börnum mæðra sem notað hafa X á meðgöngu. Sumar rannsóknir hafa sýnt að carbamazepin hefur neikvæð áhrif á taugabroska barna sem voru útsett fyrir carbamazepini í móðurkviði, en aðrar rannsóknir hafa ekki sýnt slík áhrif. Ekki er hægt að útiloka áhrif á taugabroska.

Ef þú ert kona á barneignaraldri og fyrirhugar ekki að verða barnshafandi skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með X stendur. X getur haft áhrif á virkni hormónagetnaðarvarna á borð við pilluna og minnkað getu þeirra til að koma í veg fyrir þungun. Ræddu við lækinn, sem mun ræða við þig um hentugustu getnaðarvörnina fyrir þig á meðan þú notar X. Ef meðferð með X er hætt á að halda áfram að nota örugga getnaðarvörn í tvær vikur eftir að meðferðinni er hætt.

Ef þú ert kona á barneignaraldri og fyrirhugar að eignast barn skaltu ræða við lækinn áður en hætt er að nota getnaðarvörn og áður en þú verður þunguð um skipti yfir í aðra viðeigandi meðferð til að koma í veg fyrir að barnið verði útsett fyrir carbamazepini.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú ert þunguð eða telur að þú sért þunguð. Þú ættir ekki að hætta að taka lyfið nema þú hafir rætt það við lækinn. Ef hætt er að taka lyfið án þess að hafa samráð við lækinn getur það valdið flogum sem geta verið hættuleg þér og ófædda barninu. Læknirinn gæti ákveðið að breyta meðferðinni.

Ef þú tekur X á meðgöngu er einnig hætt á blæðingum hjá barninu rétt eftir fæðingu. Verið getur að læknirinn ávísi þér og barninu lyf til að koma í veg fyrir þetta.

Undirkaflinn „Notkun annarra lyfja samhliða X“

[...]

Önnur lyf við flogaveiki [...] **brivaracetam.**

- Kafli 4

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

Blóðammóníakhækkun. Einkenni blóðammóníakshækkunar geta verið skapstyggð, ringlun, uppköst, minnkuð matarlyst og syfja.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í september 2021
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	31. október 2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	30. desember 2021