

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per carbamazepina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Interazione con brivaracetam

Alla luce dei dati disponibili sull'interazione con brivaracetam tratti dalla letteratura e dalle informazioni incluse nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) di brivaracetam, il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti carbamazepina debbano essere modificate al fine di riportare l'interazione tra carbamazepina e brivaracetam.

Iperammoniemia

Alla luce dei dati disponibili sull'iperammoniemia provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, ivi compresi in alcuni casi l'assenza di anamnesi medica pertinente, un tempo di insorgenza plausibile, un de-challenge e/o re-challenge positivi, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra carbamazepina e iperammoniemia sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti carbamazepina debbano essere modificate di conseguenza.

Uso durante la gravidanza e nelle donne in età fertile

Alla luce dei dati disponibili sull'uso durante la gravidanza e nelle donne in età fertile tratti dalla letteratura, dagli studi non interventistici (compresi i registri) e dalle segnalazioni spontanee, il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti carbamazepina, che non presentano un testo simile a quello riportato nell'allegato II, devono essere modificate al fine di riportare le informazioni sui rischi associati all'uso durante la gravidanza, sulla necessità di una contraccezione efficace e di una consulenza nelle donne in età fertile e sulla potenziale interazione con la contraccezione ormonale che potrebbe determinare una mancanza di efficacia.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su carbamazepina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti carbamazepina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti carbamazepina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Le informazioni che devono essere inserite o aggiornate sono le seguenti:

Donne in età fertile

Carbamazepina può causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza. L'esposizione prenatale a carbamazepina può aumentare il rischio di malformazioni congenite importanti e di altri esiti avversi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.6).

Carbamazepina non deve essere usato nelle donne in età fertile, a meno che il beneficio non sia giudicato superiore ai rischi a seguito di un'attenta valutazione delle opzioni terapeutiche alternative idonee.

Le donne in età fertile devono essere pienamente informate del potenziale rischio per il feto se assumono carbamazepina durante la gravidanza.

Prima dell'inizio del trattamento con carbamazepina in una donna in età fertile, deve essere presa in considerazione l'esecuzione di un test di gravidanza.

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per due settimane dopo la sua interruzione. A causa dell'induzione enzimatica, carbamazepina può determinare il fallimento dell'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali; pertanto, le donne in età fertile devono essere consigliate riguardo all'uso di altri metodi contraccettivi efficaci (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di consultare il medico nel momento in cui pianificano una gravidanza in modo da discutere il passaggio a trattamenti alternativi prima del concepimento e prima che la contraccezione sia interrotta (vedere paragrafo 4.6).

Le donne in età fertile devono essere informate di contattare immediatamente il medico in caso di gravidanza o di sospetta gravidanza e in caso di assunzione di carbamazepina.

- Paragrafo 4.5

Il paragrafo delle interazioni deve essere modificato come segue:

Agenti che possono aumentare i livelli plasmatici del metabolita attivo carbamazepina-10,11-epossido:

[...]

Poiché l'aumento dei livelli plasmatici di carbamazepina-10,11-epossido può provocare reazioni avverse (per esempio capogiro, sonnolenza, atassia, diplopia), il dosaggio di <carbamazepina o denominazione del medicinale> deve essere adeguato di conseguenza e/o i livelli plasmatici monitorati se carbamazepina è usato in concomitanza con le sostanze descritte di seguito:

*Antiepilettici: progabide, acido valproico, valnoctamide, valpromide, primidone, **brivaracetam**.*

- Paragrafo 4.6

Le informazioni che devono essere inserite o aggiornate sono le seguenti:

Gravidanza

Rischio correlato ai medicinali antiepilettici in generale

A tutte le donne in età fertile che seguono una terapia antiepilettica, in particolar modo alle donne che pianificano una gravidanza e alle donne in gravidanza, deve essere fornita una consulenza medica specialistica sui potenziali rischi per il feto derivanti sia dalle crisi convulsive sia dal trattamento antiepilettico.

L'interruzione improvvisa della terapia con farmaci antiepilettici (FAE) deve essere evitata in quanto può portare a crisi convulsive che potrebbero avere gravi conseguenze per la donna e il feto.

In gravidanza, per il trattamento dell'epilessia, è preferibile la monoterapia, ove possibile, dato che la terapia con diversi FAE potrebbe essere associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda dei FAE associati.

Rischi correlati a carbamazepina

X attraversa la placenta negli esseri umani. L'esposizione prenatale a carbamazepina può aumentare il rischio di malformazioni congenite e di altri esiti avversi dello sviluppo. Negli esseri umani, l'esposizione a carbamazepina durante la gravidanza è associata a una frequenza di malformazioni importanti da 2 a 3 volte superiore a quella della popolazione generale, che presenta una frequenza pari al 2-3 %. Nella prole di donne che hanno usato carbamazepina durante la gravidanza sono state segnalate malformazioni quali difetti del tubo neurale (spina bifida), malformazioni cranio-facciali quali labioschisi/palatoschisi, malformazioni cardiovascolari, ipospadia, ipoplasia digitale e altre anomalie che coinvolgono vari sistemi dell'organismo. Si raccomanda una sorveglianza prenatale specializzata per queste malformazioni. È stato segnalato un disturbo dello sviluppo neurologico tra i bambini nati da donne affette da epilessia che hanno usato carbamazepina in monoterapia o in combinazione con altri FAE durante la gravidanza. Gli studi relativi al rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini esposti a carbamazepina durante la gravidanza sono contraddittori e dunque non è possibile escludere tale rischio.

Carbamazepina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che il beneficio non sia giudicato superiore ai rischi dopo un'attenta valutazione delle opzioni terapeutiche alternative adeguate. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i rischi dell'assunzione di carbamazepina durante la gravidanza.

Le prove suggeriscono che il rischio di malformazione con carbamazepina possa essere dose-dipendente. Qualora, sulla base di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, non risulti adeguata alcuna opzione terapeutica alternativa e il trattamento con carbamazepina venga continuato, si deve ricorrere alla monoterapia e alla dose efficace più bassa di carbamazepina e si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici. La concentrazione plasmatica potrebbe essere tenuta nella parte inferiore dell'intervallo terapeutico da 4 a 12 microgrammi/mL a condizione che sia mantenuto il controllo delle crisi convulsive.

È stato segnalato che alcuni farmaci antiepilettici, tra cui carbamazepina, riducono i livelli sierici di folato. Tale carenza può contribuire ad aumentare l'incidenza di difetti congeniti nella prole delle donne epilettiche sottoposte a trattamento. Si raccomanda un'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza. Al fine di prevenire disturbi emorragici nella prole, è stato inoltre raccomandato di somministrare vitamina K1 alla madre durante le ultime settimane di gravidanza così come al neonato.

Se una donna sta pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento e prima che la contraccezione sia interrotta. Se una donna inizia una gravidanza durante l'assunzione di carbamazepina, deve essere indirizzata a uno specialista per rivalutare il trattamento con carbamazepina e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative.

[...]

Donne in età fertile

Carbamazepina non deve essere usato nelle donne in età fertile, a meno che il potenziale beneficio non sia giudicato superiore ai rischi a seguito di un'attenta valutazione delle opzioni terapeutiche alternative idonee. La donna deve essere pienamente informata e comprendere il rischio di un potenziale danno per il feto qualora venga assunta carbamazepina durante la gravidanza e, pertanto, comprendere l'importanza di pianificare un'eventuale gravidanza. Prima di iniziare il trattamento con carbamazepina, si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un test di gravidanza nelle donne in età fertile.

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per due settimane dopo la sua interruzione. A causa dell'induzione enzimatica, carbamazepina può determinare il fallimento dell'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5); pertanto, le donne in età fertile devono essere consigliate riguardo all'uso di altri metodi contraccettivi efficaci. Deve essere adottato almeno un metodo contraccettivo efficace (come un dispositivo intrauterino) o due metodi complementari di contraccezione, tra cui un metodo di barriera. Nella scelta del metodo contraccettivo devono essere valutate le situazioni specifiche di ciascun caso, coinvolgendo la paziente nella discussione.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Disturbi del metabolismo e della nutrizione con frequenza *non nota*:

Iperammonemia

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Sottoparagrafo: "Avvertenze e precauzioni"

...

L'uso di X durante la gravidanza comporta il rischio di danni al feto. Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con X e per due settimane dopo l'ultima dose (vedere Gravidanza e allattamento).

...

Sottoparagrafo "Altri medicinali e X"

...

Contraccettivi ormonali, ad esempio pillole, cerotti, iniezioni o impianti.

X può influire sull'azione dei contraccettivi ormonali e renderli meno efficaci nella prevenzione della gravidanza. Si rivolga al medico, che discuterà con lei il tipo di contraccezione più adatto da utilizzare durante l'assunzione di X.

Sottoparagrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità"

X può causare difetti congeniti importanti. Se assume X durante la gravidanza, il bambino ha un rischio fino a 3 volte superiore di presentare un difetto congenito rispetto alle donne che non assumono un trattamento farmacologico antiepilettico. Sono stati segnalati difetti congeniti importanti, tra cui difetti del tubo neurale (apertura della colonna vertebrale), difetti congeniti al viso quali "labbro leporino" (fessura sul labbro superiore) e palatoschisi (fessura sul palato), difetti congeniti alla testa, difetti cardiaci, difetti congeniti al pene che coinvolgono l'apertura urinaria (ipospadia) e difetti alle dita. Il feto deve essere attentamente monitorato se lei ha assunto X durante la gravidanza.

Sono stati segnalati problemi di sviluppo neurologico (sviluppo del cervello) nei bambini nati da madri che hanno usato X durante la gravidanza. Alcuni studi hanno dimostrato che carbamazepina influisce negativamente sullo sviluppo neurologico dei bambini esposti a carbamazepina nell'utero, laddove altri studi non hanno riscontrato tale effetto. Non si può escludere la possibilità di un effetto sullo sviluppo neurologico.

Se è una donna in età fertile e non sta pianificando una gravidanza, deve utilizzare un contraccettivo efficace durante il trattamento con X. X può influenzare l'azione dei contraccettivi ormonali, come la pillola contraccettiva (anticoncezionale), rendendoli meno efficaci nella prevenzione della gravidanza. Si rivolga al medico, che discuterà con lei il tipo di contraccezione più adatto da utilizzare durante l'assunzione di X. Se il trattamento con X viene interrotto, deve continuare a utilizzare un contraccettivo efficace per altre due settimane dopo l'interruzione.

Se è una donna in età fertile e sta pianificando una gravidanza, prima di interrompere la contraccezione e di iniziare una gravidanza, consulti il medico in modo da passare ad altri trattamenti adeguati, al fine di evitare di esporre il feto a carbamazepina.

Se è in corso una gravidanza o se lei sospetta una gravidanza, informi immediatamente il medico. Non deve interrompere l'assunzione del medicinale fino a quando non ne ha parlato con il medico. L'interruzione della terapia senza consultare il medico potrebbe causare crisi convulsive potenzialmente pericolose per lei e per il feto. Il medico può decidere di modificare il trattamento.

Se assume X durante la gravidanza, anche il bambino sarà a rischio di problemi emorragici subito dopo la nascita. Il medico può somministrare a lei e al suo bambino un medicinale per prevenire questa eventualità.

Sottoparagrafo "Altri medicinali e X"

[...]

Altri medicinali per l'epilessia [...] **brivaracetam**.

- Paragrafo 4

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

livelli elevati di ammoniaca nel sangue (iperammoniemia). I sintomi dell'iperammoniemia possono includere irritabilità, confusione, vomito, perdita di appetito e sonnolenza.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	31 ottobre 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	30 dicembre 2021