

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini 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) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per felbamato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il PRAC ha esaminato i dati disponibili sul rischio di malformazioni e sul rischio di conseguenze sullo sviluppo neurologico a seguito dell'esposizione al felbamato nell'utero e, tenendo in considerazione il particolare rischio di ematotossicità ed epatotossicità, ha concordato che fossero necessarie modifiche alle informazioni sul medicinale per fornire informazioni sull'uso in gravidanza e allattamento.

I dati clinici relativi all'esposizione al felbamato nell'utero sono scarsi, non consentono di trarre alcuna conclusione in merito ai rischi di malformazione e di conseguenze sullo sviluppo neurologico. Tuttavia, considerando la particolare tossicità del felbamato e i dati di segnalazione spontanea post-marketing, il PRAC ha valutato che fossero necessarie modifiche alle informazioni sul medicinale per informare gli operatori sanitari e le pazienti come di seguito:

- che le donne in età fertile utilizzino adeguate precauzioni contraccettive durante il trattamento e che siano informate della necessità di pianificare una gravidanza. Inoltre, il trattamento con felbamato ha determinato una diminuzione del 42% dell'AUC di gestodene e del 13% dell'AUC di etinilestradiolo; ciò deve essere preso in considerazione nella scelta di adeguate precauzioni contraccettive in caso di trattamento con felbamato;
- di rivalutare la necessità di un trattamento antiepilettico quando una donna pianifica una gravidanza e in caso di gravidanza;
- a causa del passaggio attraverso la placenta, di rafforzare ulteriormente le informazioni sulla potenziale ematotossicità, e anche sul rischio potenziale di epatotossicità per il feto;
- di rafforzare le informazioni sull'escrezione di felbamato nel latte materno;
- di specificare, nel caso in cui il trattamento debba essere mantenuto durante la gravidanza, di informare pienamente la paziente e di utilizzare la dose minima efficace.

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 delle autorizzazioni all'immissione in commercio

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti felbamato, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale 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 4.6

Questo paragrafo deve essere modificato come di seguito:

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare adeguate precauzioni contraccettive durante il trattamento e fino ad 1 mese dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia e ai farmaci antiepilettici in generale:

Alle donne in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica. La necessità del trattamento con farmaci antiepilettici deve essere valutata quando una donna sta pianificando una gravidanza. Deve essere evitata l'interruzione improvvisa della terapia con farmaci antiepilettici nelle donne in trattamento per l'epilessia, in quanto ciò può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che possono avere gravi conseguenze per la donna e per il bambino non ancora nato.

È preferibile l'utilizzo della monoterapia alla dose minima efficace laddove possibile, poiché la terapia multipla con farmaci antiepilettici può essere associata ad un rischio maggiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli antiepilettici associati.

Rischio correlato al felbamato:

La sicurezza d'uso di questo medicinale in gravidanza non è stata stabilita.

Gli studi di riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato compromissione della fertilità o alcun danno per il feto imputabile al felbamato, tuttavia si è osservato passaggio placentare di felbamato (**vedere paragrafo 5.3**).

Poiché gli studi di riproduzione negli animali non sono sempre predittivi della risposta negli esseri umani, e data la potenziale soppressione del midollo osseo fetale **e l'epatotossicità**, felbamato non deve essere utilizzato ~~nel corso della gravidanza~~ **in donne in età fertile che non utilizzano adeguate precauzioni contraccettive e nelle donne in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario.**

Allattamento

Il felbamato viene escreto nel latte materno. Pertanto, a causa del potenziale rischio **di epatotossicità e di** soppressione del midollo osseo indotta da felbamato, nei bambini che ricevono latte materno, felbamato non deve essere somministrato a donne in allattamento.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 – Faccia particolare attenzione con felbamato

Un'avvertenza deve essere aggiunta come di seguito:

Se è una donna in età fertile, dovrà utilizzare adeguate precauzioni contraccettive durante il trattamento e fino ad 1 mese dopo la fine del trattamento. La terapia con felbamato può diminuire l'efficacia dei contraccettivi orali, pertanto deve essere utilizzato un altro metodo efficace.

Paragrafo 2 - Gravidanza e allattamento

Questo paragrafo deve essere modificato come di seguito:

Felbamato non deve essere usato durante la gravidanza, **a meno che non sia strettamente necessario. Se è una donna in età fertile, deve utilizzare adeguate precauzioni contraccettive durante il trattamento e fino ad 1 mese dopo la fine del trattamento. La terapia con felbamato può diminuire l'efficacia dei contraccettivi orali, pertanto deve essere utilizzato un altro metodo efficace.**

Se è incinta o se sta pianificando una gravidanza, ~~il medico le consiglierà se continuare ad assumere felbamato~~ **si rivolga immediatamente al medico, non deve interrompere l'assunzione del medicinale fino a che non ne ha parlato con il medico. Il medico può decidere di cambiare il trattamento.**

Felbamato non è raccomandato per le donne che allattano al seno. **Felbamato passa nel latte materno. Ciò può danneggiare il bambino, soprattutto con danni a livello del sangue o del fegato.**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

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 giugno 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 agosto 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 ottobre 2017