

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto karbamazepino periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Sąveika su brivaracetamu

Atsižvelgdamas į literatūroje pateiktus duomenis apie sąveiką su brivaracetamu ir į brivaracetamo vaistinio preparato informacinius dokumentus įtrauktą informaciją, PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karbamazepino, informaciniai dokumentai turi būti pakeisti, į juos įtraukiant informaciją apie karbamazepino ir brivaracetamo sąveiką.

Hiperamonemija

Atsižvelgdamas į turimus literatūros ir savanoriškų pranešimų duomenis apie hiperamonemiją, įskaitant tiesiogiai susijusios ligos istorijos nebuvimą kai kuriais atvejais, tikėtiną laiką iki ligos pradžios, teigiamą vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir (arba) pakartotinio vaistinio preparato vartojimo nutraukimo rezultata, PRAC mano, jog yra bent pagrįsta galimybė, kad egzistuoja priežastinis ryšys tarp karbamazepino ir hiperamonemijos. PRAC padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karbamazepino, informaciniai dokumentai.

Vartojimas nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims

Atsižvelgdamas į turimus literatūros, neintervencinių tyrimų (įskaitant registrus) ir savanoriškų pranešimų duomenis apie vaistinio preparato vartojimą nėščioms ir vaisingoms moterims, PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karbamazepino, informaciniai dokumentai, į kuriuos neįtrauktos panašios formuluotės, turi būti pakeisti į juo įtraukiant informaciją apie riziką, susijusią su šio vaistinio preparato vartojimu nėštumo laikotarpiu, poreikį naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir vaisingų moterų konsultacijos būtinumą, taip pat apie galimą sąveiką su hormonine kontracepcija, dėl kurios pastaroji gali būti nepakankamai veiksminga.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl karbamazepino, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra karbamazepino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs, su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra karbamazepino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl CMD(h) rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį CMD(h) sutarimą.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Informaciją reikėtų įtraukti arba atnaujinti taip:

Vaisingos moterys

Nėščiosios vartojamas karbamazepinas gali pakenkti vaisiui. Karbamazepiną vartojant prenataliniu laikotarpiu, gali padidėti sunkių apsigimimų ir kitų nepageidaujamų reiškinių rizika (žr. 4.6 skyrių).

Karbamazepino negalima vartoti vaisingoms moterims, nebent, atidžiai apsvarsčius kitas tinkamas gydymo galimybes, vaistinio preparato nauda būtų didesnė už jo keliamą riziką.

Vaisingos moterys, vartojančios karbamazepino nėštumo metu, turi būti išsamiai informuotos apie galimą riziką vaisiui.

Prieš pradėdant vaisingą moterį gydyti karbamazepinu turi būti įvertinta galimybė atlikti tyrimą dėl nėštumo.

Gydymo laikotarpiu ir dvi savaites po jo pabaigos vaisingos moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Dėl fermentų indukcijos karbamazepinas gali sukelti hormoninių kontraceptikų poveikio nepakankamumą, todėl vaisinga moteris turi būti informuota apie kitų veiksmingų kontracepcijos metodų taikymą (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Planuojančioms pastoti vaisingoms moterims turi būti patarta nedelsiant pasikonsultuoti su savo gydytoju ir aptarti galimybę prieš pastojant ir nutraukiant kontraceptinių priemonių vartojimą pereiti prie gydymo kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingoms moterims turi būti patarta nedelsiant pasikonsultuoti su savo gydytoju, jei jos karbamazepino vartojimo metu pastoja arba mano, kad galėjo pastoti.

- 4.5 skyrius

Sąveikos skyrių reikėtų iš dalies pakeisti taip:

Vaistiniai preparatai, kurie gali padidinti aktyvaus metabolito karbamazepino-10,11-epoksido koncentraciją plazmoje:

[...]

Kadangi padidėjusi karbamazepino-10,11-epoksido koncentracija plazmoje gali sukelti nepageidaujamas reakcijas (pvz., galvos svaigimą, mieguistumą, ataksiją, diplopiją), <karbamazepino (arba produkto pavadinimas)> dozė reikia atitinkamai koreguoti ir (arba) stebėti vaistinio preparato koncentraciją plazmoje, kai jis vartojamas kartu su toliau aprašytomis medžiagomis:

*Antiepilepsiniais vaistiniais preparatais: progabidu, valpro rūgštimi, valnoktamidu, valpromidu, primidonu, **brivaracetamu**.*

- 4.6 skyrius

Informacija turi būti įtraukta arba atnaujinti taip:

Nėštumas

Rizika, apskritai susijusi su antiepilepsiniais vaistiniais preparatais

Visoms vaisingoms moterims, kurios gydomos nuo epilepsijos, ypač moterims, kurios planuoja pastoti, ir nėščiosioms, turi būti suteikta gydytojo specialisto konsultacija dėl galimos rizikos vaisiui, kuria gali sukelti ir traukuliai, ir gydymas nuo epilepsijos.

Reikia vengti staigiai nutraukti gydymą antiepilepsiniais vaistiniais preparatais (AEV), nes tai gali sukelti traukulius, kurie gali turėti sunkių pasekmių moteriai ir dar negimusiam vaikui.

Esant galimybei, gydyti nuo epilepsijos nėštumo metu pirmenybė teikiama monoterapijai, nes gydymas keliais AEV gali būti susijęs su didesne apsigimimų rizika nei monoterapija, atsižvelgiant į tai, kokie AEV skiriami.

Su karbamazepinu susijusi rizika

X prasiskverbia pro žmogaus placentą. Karbamazepino vartojant prenataliniu laikotarpiu, gali padidėti sunkių apsigimimų ir kitų nepageidaujamų reiškinių vystymosi metu rizika. Žmonėms karbamazepino ekspozicija nėštumo metu yra susijusi su 2–3 kartus didesniu sunkių apsigimimų dažniu, negu bendrojoje populiacijoje, t. y. 2–3 proc. Gauta pranešimų apie moterų, kurios nėštumo laikotarpiu vartojo karbamazepino, vaisiaus formavimosi ydas, pvz., nervinio vamzdelio defektus (*spina bifida*), galvos ir veido defektus, pvz., lūpos ir (arba) gomurio nesuaugimą, širdies ir kraujagyslių sistemos formavimosi ydas, hipospadiją, pirštų hipoplaziją ir kitas įvairių kūno sistemų anomalijas. Dėl šių apsigimimų rekomenduojama vykdyti specializuotą prenatalinę priežiūrą. Pranešta, kad nėštumo metu karbamazepino (vieną arba kartu su kitais AEV) vartojusių epilepsija sergančių moterų pagimdytiems vaikams nustatytas neurologinis vystymosi sutrikimas. Tyrimai, susiję su vaiku, kurie motinos nėštumo laikotarpiu buvo veikiamos karbamazepino, neurologinių ir vystymosi sutrikimų rizika yra prieštaringi, todėl ši rizika negali būti paneigta.

Karbamazepino negalima vartoti nėštumo metu, nebent, atidžiai apsvarsčius kitas tinkamas gydymo galimybes, vaistinio preparato nauda būtų didesnė už jo keliamą riziką. Moteris turi būti išsamiai informuota apie riziką, susijusią su karbamazepino vartojimu nėštumo metu, ir ją suprasti.

Iš įrodymų matyti, kad apsigimimų rizika vartojant karbamazepino gali priklausyti nuo vaistinio preparato dozės. Jei nuodugniai įvertinus riziką ir naudą paaiškėja, kad nėra kitų tinkamų vaistinių preparatų, ir gydymas karbamazepinu tęsiamas, reikia taikyti monoterapiją, skirti mažiausią veiksmingą karbamazepino dozę ir stebėti jo koncentraciją plazmoje. Jei išlaikoma priepuolių kontrolė, vaistinio preparato koncentraciją plazmoje gali būti palaikoma mažesnėje gydomojo diapazono (4–12 mikrogramų/ml) pusėje.

Nustatyta, kad kai kurie antiepilepsiniai vaistiniai preparatai, pvz., karbamazepinas, mažina folatų kiekį kraujo serume. Jų trūkumas gali prisidėti prie dažnesnių nuo epilepsijos gydomų moterų vaisiaus apsigimimų. Prieš nėštumą ir nėštumo metu rekomenduojama papildomai vartoti folio rūgšties. Be to, siekiant išvengti vaisiaus kraujavimo sutrikimų, rekomenduota paskutinėmis nėštumo savaitėmis motinai, o taip pat ir naujagimiui skirti vitamino K1.

Jeigu moteris planuoja pastoti, turi būti dedamos visos pastangos, kad prieš pastojant ir nutraukiant kontracepcijos priemonių naudojimą ji pereitų prie gydymo kitu tinkamu vaistiniu preparatu. Jeigu moteris pastoja karbamazepino vartojimo metu, ji turi būti nukreipta pas specialistą, kad šis iš naujo įvertintų būtinumą gydyti karbamazepinu ir apsvarstytų kitas gydymo galimybes.

[...]

Vaisingos moterys

Karbamazepino negalima vartoti vaisingoms moterims, nebent, atidžiai apsvarsčius kitas tinkamas gydymo galimybes, galima vaistinio preparato nauda būtų didesnė už jo keliamą riziką. Moteris turi būti visapusiškai informuota apie vartojant karbamazepino nėštumo laikotarpiu kylančią riziką pakenkti vaisiui, suprasti šią riziką ir, atitinkamai, nėštumo planavimo svarbą. Prieš pradėdant gydymą karbamazepinu, turi būti įvertinta galimybė atlikti tyrimą dėl nėštumo.

Gydymo laikotarpiu ir dvi savaites po jo pabaigos vaisingos moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Dėl fermentų indukcijos karbamazepinas gali sukelti hormoninių kontraceptikų poveikio nepakankamumą (žr. 4.5 skyrių), todėl vaisingoms moterims turi būti patarta dėl kitų veiksmingų kontracepcijos metodų taikymo. Turi būti taikomas bent vienas veiksmingas kontracepcijos metodas (pvz., gimdos spiralė) arba dvi viena kita papildančios kontracepcijos formos, įskaitant barjerinį metodą. Kiekvienu atveju reikia įvertinti konkrečias aplinkybes ir parenkant kontracepcijos metodą į diskusiją reikia įtraukti pacientę.

- 4.8 skyrius

OSK „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant, kad jos dažnis *nežinomas*:

Hiperamonemija

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Poskyris „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“

...

X vartojant nėštumo metu, kyla rizika pakenkti negimusiam vaikui. Gydymo X laikotarpiu ir dvi savaites po paskutinės dozės suvartojimo vaisingos moterys turi taikyti veiksmingą kontracepciją (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

...

Poskyris „Kiti vaistai ir X“

...

Hormoniniai kontraceptikai, pvz., tabletės, pleistrai, injekcijos arba implantai.

X gali pakenkti hormoninių kontraceptikų veikimui ir sumažinti jų veiksmingumą apsaugant nuo nėštumo. Pasitarkite su savo gydytoju, kuris su Jumis aptars X vartojimo metu tinkamiausią kontracepcijos metodą.

Poskyris „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“

X gali sukelti sunkių apsigimimų. Jei X vartojate nėštumo laikotarpiu, jūsų kūdikiui gali kilti iki 3 kartų didesnė apsigimimų rizika nei vaistų nuo epilepsijos nevartojančioms moterims. Buvo pranešta apie sunkius apsigimimus, įskaitant nervinio vamzdelio defektus (įskiląjį stuburą), įgimtas veido ydas, pvz., viršutinės lūpos ir gomurio nesuaugimą, galvos, širdies

ydas, įgimtas varpos ydas, susijusias su šlaplės atsivėrimu neįprastoje vietoje (hipospadija) ir pirštų ydas. Jeigu nėštumo metu vartojote X, Jūsų negimęs kūdikis turi būti atidžiai stebimas.

Gauta pranešimų apie naujagimiams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo X, nustatytus nervų sistemos (smegenų vystymosi) sutrikimus. Tam tikri tyrimai parodė, kad karbamazepinas neigiamai veikia vaikų, kurie dar būdami gimdoje patyrė karbamazepino poveikį, nervų sistemos vystymąsi, tačiau kituose tyrimuose tokio poveikio nenustatyta. Poveikio nervų sistemos vystymuisi galimybės paneigti negalima.

Jeigu esate vaisinga moteris ir neplanuojate pastoti, gydymo X metu turite naudoti veiksmingą kontracepciją. X gali daryti įtaką hormoninių kontraceptinių (gimstamumo kontrolės) tablečių veikimui ir sumažinti jų veiksmingumą apsaugant nuo nėštumo. Pasitarkite su savo gydytoju, kuris aptars su jumis X vartojimo metu tinkamiausią kontracepcijos tipą. Nutraukus gydymą X, dar dvi savaites po gydymo nutraukimo turi būti taikoma veiksmingą kontracepciją.

Jeigu esate vaisinga moteris ir planuojate pastoti, prieš nutraukiant kontracepciją ir prieš pastojant pasitarkite su savo gydytoju dėl kito tinkamo gydymo, kad apsaugoti negimusį kūdikį nuo veikimo karbamazepinu.

Jeigu esate arba manote, kad galite būti nėščia, nedelsdama apie tai pasakykite savo gydytojui. Nenustokite vartoti vaisto nepasitarusi su gydytoju. Nutraukus vaisto vartojimą nepasitarus su gydytoju, gali pasireikšti priepuoliai, kurie gali būti pavojingi Jums ir Jūsų negimusiam vaikui. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti Jums taikomą gydymą.

Be to, jei X vartojate nėštumo laikotarpiu, kyla rizika, kad vos gimęs kūdikis patirs su kraujavimu susijusių problemų. Gydytojas Jums ir Jūsų kūdikiui gali skirti nuo to apsauganti vaistą.

Poskyris „Kiti vaistai ir X“

[...]

Kiti vaistai nuo epilepsijos [...] **brivaracetamas.**

- 4 skyrius

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

didelė amoniako koncentracija kraujyje (hiperamonemija). Hiperamonemijos simptomai gali būti dirglumas, sumišimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas ir mieguistumas.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2021 m. rugsėjo CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021 m. spalio 31 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021 m. gruodžio 30 d.