

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā *PRAC* novērtējuma ziņojumu par *PSUR* par karbamazepīnu, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Mijiedarbība ar brivaracetāmu

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par mijiedarbību ar brivaracetāmu un informāciju, kas iekļauta brivaracetāma zāļu informācijā, *PRAC* secināja, ka karbamazepīnu saturošo zāļu informācija ir jāgroza, lai atspoguļotu mijiedarbību starp karbamazepīnu un brivaracetāmu.

Hiperamonēmija

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par hiperamonēmiju un spontānos ziņojumus, tostarp dažos gadījumos attiecīgas anamnēzes, ticama laika līdz blakusparādību sākumam, zāļu lietošanas pārtraukšanas un/vai atkārtotas lietošanas pozitīva apstiprinājuma trūkumu, *PRAC* uzskata, ka pastāv vismaz pamatoti iespējama cēloņsakarība starp karbamazepīnu un hiperamonēmiju. *PRAC* secināja, ka karbamazepīnu saturošo zāļu informācijā jāveic attiecīgi grozījumi.

Lietošana grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par lietošanu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neintervences pētījumus (ieskaitot reģistrus) un spontānos ziņojumus, *PRAC* secināja, ka karbamazepīnu saturošo zāļu informācija, kuras formulējums nav līdzīgs, ir jāgroza, lai atspoguļotu informāciju par riskiem, kas saistīti ar lietošanu grūtniecības laikā, nepieciešamību lietot efektīvu kontracepciju un konsultēt sievietes reproduktīvā vecumā, kā arī potenciālu mijiedarbību ar hormonālo kontracepciju, kas potenciāli var izraisīt efektivitātes trūkumu.

CMDh piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par karbamazepīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur karbamazepīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar *PADZ* vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur karbamazepīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem attiecīgi ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums
Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāiekļauj vai jāatjaunina šāda informācija:

Sievietes reproduktīvā vecumā

Karbamazepīns var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecei. Prenatāla karbamazepīna iedarbība var palielināt smagu iedzimtu defektu un citu nelabvēlīgu attīstības iznākumu risku (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Karbamazepīnu nedrīkst lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien pēc rūpīgas alternatīvu piemērotu ārstēšanas iespēju apsvēršanas neuzskata, ka ieguvums pārsniedz risku.

Sievietes reproduktīvā vecumā ir pilnībā jāinformē par potenciālo risku auglim, ja viņas lieto karbamazepīnu grūtniecības laikā.

Pirms terapijas uzsākšanas ar karbamazepīnu sievietei reproduktīvā vecumā jāapsver grūtniecības testa veikšana.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un divas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija. Enzīmu indukcijas dēļ karbamazepīns var izraisīt hormonālo kontracepcijas līdzekļu terapeitiskā efekta zudumu, tāpēc sievietes reproduktīvā vecumā ir jākonsultē par citu efektīvu kontracepcijas metožu lietošanu (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā ir jāinformē par nepieciešamību konsultēties ar ārstu, tiklīdz tiek plānota grūtniecība, lai apspriestu pāreju uz alternatīvu terapiju pirms grūtniecības iestāšanās un pirms kontracepcijas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā, ja viņas lieto karbamazepīnu, ir jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja viņai ir iestājusies grūtniecība vai viņa uzskata, ka varētu būt iestājusies grūtniecība.

- 4.5. apakšpunkts

Mijiedarbības sadaļa jāgroza šādi:

Līdzekļi, kas var paaugstināt aktīvā metabolīta karbamazepīna-10,11-epoksīda līmeni plazmā:

[...]

Tā kā paaugstināts karbamazepīna-10,11-epoksīda līmenis plazmā var izraisīt blakusparādības (piemēram, reiboni, miegainību, ataksiju, diplopiju), <karbamazepīns vai zāļu nosaukums> deva ir attiecīgi jāpielāgo un/vai jākontrolē līmenis plazmā, lietojot vienlaikus ar turpmāk aprakstītajām vielām:

*Pretepilepsijas līdzekļi: progabīds, valproskābe, valnoktamīds, valpromīds, primidons, **brivaracetāms**.*

- 4.6. apakšpunkts

Jāiekļauj vai jāatjaunina šāda informācija:

Grūtniecība

Ar pretepilepsijas līdzekļiem kopumā saistītais risks

Visām sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto pretepilepsijas līdzekļus (PEL), jo īpaši sievietēm, kuras plāno grūtniecību, un grūtniecēm medicīnas specialistam ir jāsniedz konsultācijas par iespējamo risku auglim, ko rada gan krampji, gan pretepilepsijas terapija. Jāizvairās no PEL terapijas pēkšņas pārtraukšanas, jo tas var izraisīt krampjus, kas var nopietni ietekmēt sievieti un nedzimušo bērnu.

Monoterapija ir ieteicama, ārstējot epilepsiju grūtniecības laikā, kad vien tas ir iespējams, jo ārstēšana ar vairākiem PEL, atkarībā no pielietotajiem PEL, var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija.

Ar karbamazepīnu saistītie riski

X šķērso placentu cilvēkiem. Prenatāla karbamazepīna iedarbība var palielināt iedzimtu defektu un citu nevēlamu attīstības traucējumu risku. Cilvēkiem karbamazepīna iedarbība grūtniecības laikā ir saistīta ar nozīmīgu malformāciju biežuma palielināšanos, kas ir 2 līdz 3 reizes vairāk nekā vispārējā populācijā, kur tas ir 2–3 %. Sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietojušas karbamazepīnu, ziņots par tādām anomālijām kā nervu kanāla defekti (*spina bifida*), kraniofaciāli defekti, piemēram, lūpu/aukslēju šķeltne, kardiovaskulāras anomālijas, hipospādijs, pirkstu hipoplāzija un citas anomālijas, kas skar dažādas ķermeņa sistēmas. Šo malformāciju gadījumā ieteicama specializēta pirmsdzemdību uzraudzība. Ir ziņots par neirológiskās attīstības traucējumiem bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kas grūtniecības laikā lietojušas karbamazepīnu vienu pašu vai kombinācijā ar citiem PEL. Pētījumi par neirológiskās attīstības traucējumu risku bērniem, kuri grūtniecības laikā pakļauti karbamazepīna iedarbībai, ir pretrunīgi un risku nevar izslēgt.

Karbamazepīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien pēc rūpīgas alternatīvu piemērotu ārstēšanas iespēju apsvēršanas neuzskata, ka ieguvums atsvēr risku. Sievieteī jābūt pilnībā informētai par risku, kas saistīts ar karbamazepīna lietošanu grūtniecības laikā, un jāizprot šāda riska iespējamība.

Pierādījumi liecina, ka malformāciju risks, lietojot karbamazepīnu, var būt atkarīgs no devas. Ja, rūpīgi izvērtējot risku un ieguvumu, neviena alternatīva ārstēšanas iespēja nav piemērota un ārstēšana ar karbamazepīnu tiek turpināta, ir jālieto monoterapija un jālieto mazākā efektīvā karbamazepīna deva, kā arī ir ieteicams uzraudzīt koncentrāciju plazmā. Ar nosacījumu, ka saglabājas krampju kontrole, koncentrācija plazmā var saglabāties terapeitiskā diapazona zemākajā pusē no 4 līdz 12 mikrogramiem/ml.

Ir ziņots, ka dažas pretepilepsijas zāles, piemēram, karbamazepīns, pazemina folātu līmeni serumā. Šis deficīts var palielināt iedzimto defektu sastopamību to sieviešu pēcnācējiem, kuras saņēma ārstēšanu. Folskābes lietošana ieteicama pirms grūtniecības un tās laikā. Lai novērstu asinsreces traucējumus pēcnācējiem, ir ieteicams lietot arī K1 vitamīnu mātei pēdējās grūtniecības nedēļās, kā arī jaundzimušajam.

Ja sieviete plāno grūtniecību, jādara viss iespējamais, lai pirms grūtniecības iestāšanās un kontracepcijas pārtraukšanas pārietu uz piemērotu alternatīvu terapiju. Ja sievieteī karbamazepīna lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa jānosūta pie speciālista, lai atkārtoti izvērtētu ārstēšanu ar karbamazepīnu un apsvērtu alternatīvas ārstēšanas iespējas.

[...]

Sievietes reproduktīvā vecumā

Karbamazepīnu nedrīkst lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien pēc rūpīgas alternatīvu piemērotu ārstēšanas iespēju apsvēršanas neuzskata, ka potenciālais ieguvums pārsniedz risku. Sieviete jābūt pilnībā informētai un ar izpratni par potenciālo kaitējumu auglim, lietojot karbamazepīnu grūtniecības laikā, un tāpēc jāapzinās grūtniecības plānošanas nozīmība. Pirms terapijas uzsākšanas ar karbamazepīnu jāapsver grūtniecības testu veikšana sievietēm reproduktīvajā vecumā.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un divas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija. Enzīmu indukcijas dēļ karbamazepīns var izraisīt hormonālo kontracepcijas līdzekļu terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.5. apakšpunktu), tāpēc sievietes reproduktīvā vecumā ir jākonsultē par citu efektīvu kontracepcijas metožu lietošanu. Jāizmanto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode (piemēram, intrauterinā ierīce) vai divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes, tostarp barjeras metode. Izvēloties kontracepcijas metodi, katrā gadījumā jāizvērtē individuālie apstākļi, diskusijā iesaistot pacientu.

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasei "Vielmaiņas un uztures traucējumi" ar biežumu "nav zināmi" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Hiperamonēmija

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Sadaļa: "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"

...

Lietojo X grūtniecības laikā, pastāv kaitējuma risks nedzimušajam bērnam. Sievietēm reproduktīvā vecumā X terapijas laikā un divas nedēļas pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija (skatīt Grūtniecība un barošana ar krūti).

...

Sadaļa "Citas zāles un X"

...

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi, piemēram, tabletes, plāksteri, injekcijas vai implanti.

X var ietekmēt hormonālo kontracepcijas līdzekļu darbību un samazināt to efektivitāti grūtniecības novēršanā. Konsultējieties ar ārstu, kurš apspriedīs ar Jums piemērotāko kontracepcijas veidu X lietošanas laikā.

Sadaļa "Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte"

X var izraisīt smagus iedzimtus defektus. Ja lietojat X grūtniecības laikā, Jūsu bērnam ir līdz 3 reizēm lielāks iedzimta defekta risks nekā to sieviešu bērniem, kuras nelieto pretepilepsijas līdzekļus. Ir ziņots par būtiskiem iedzimtiem defektiem, tostarp nervu kanāla defektu

(mugurkaula škeltni), sejas iedzimtu defektu, piemēram, augšlūpas un aukslēju škeltni, galvas iedzimtu defektu, sirds defektiem, dzimumlocekļa iedzimtu defektu, kas saistīts ar urīnizvadkanāla atveri (hipospādijs), un pirkstu defektiem. Ja Jūs esat lietojusi X grūtniecības laikā, Jūsu nedzimušais bērns ir rūpīgi jānovēro.

Ir zināts par neiroloģiskās attīstības problēmām (smadzeņu attīstību) bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietoja X. Dažos pētījumos ir pierādīts, ka karbamazepīns negatīvi ietekmē to bērnu neiroloģisko attīstību, kuri ir pakļauti karbamazepīna iedarbībai dzemdē, bet citos pētījumos šāda iedarbība nav konstatēta. Nevar izslēgt ietekmi uz neiroloģisko attīstību.

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā un neplānojat grūtniecību, X lietošanas laikā Jums ir jālieto efektīva kontracepcija, jo X var ietekmēt hormonālo kontracepcijas līdzekli, piemēram, kontracepcijas (dzimstības kontroles) tablešu, darbību un mazināt grūtniecības novēršanas efektivitāti. Konsultējieties ar ārstu, kurš apspriedīs ar Jums piemērotāko kontracepcijas veidu X lietošanas laikā. Ja ārstēšana ar X tiek pārtraukta, Jums jāturpina lietot efektīvu kontracepciju vēl divas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā un plānojat grūtniecību, pirms kontracepcijas pārtraukšanas un pirms grūtniecības iestāšanās konsultējieties ar ārstu par pāreju uz citām piemērotām zālēm, lai izvairītos no karbamazepīna ietekmes uz nedzimušo bērnu.

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties par to pastāstiet ārstam. Jūs nedrīkstat pārtraukt zāļu lietošanu, kamēr neesat to apspriedusi ar ārstu. Zāļu lietošanas pārtraukšana bez konsultēšanās ar ārstu var izraisīt krampjus, kas var būt bīstami Jums un Jūsu nedzimušajam bērnam. Ārsts var izlemt mainīt ārstēšanu.

Ja lietojat X grūtniecības laikā, Jūsu bērnam tūlīt pēc dzimšanas pastāv arī asinošanas risks. Ārsts var Jums un Jūsu bērnam nozīmēt zāles, lai to novērstu.

Sadaļa "Citas zāles un X"

[...]

Citas pretepilepsijas zāles [...] **brivaracetāms**.

- 4. punkts

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

augsts amonjaka līmenis asinīs (hiperamonēmija). Hiperamonēmijas simptomi var būt aizkaitināmība, apjukums, vemšana, ēstgribas zudums un miegainība.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2021. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 31. oktobris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2021. gada 30. decembris