

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor carbamazepine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Interactie met brivaracetam

Gezien de beschikbare gegevens over interactie met brivaracetam uit de literatuur en informatie die is opgenomen in de productinformatie voor brivaracetam, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die carbamazepine bevatten moet worden gewijzigd om de interactie tussen carbamazepine en brivaracetam weer te geven.

Hyperammoniëmie

Gezien de beschikbare gegevens over hyperammoniëmie uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen het ontbreken van een relevante medische voorgeschiedenis, een plausibele tijd tot aanvang, een positieve deprovocatie en/of herprovocatie, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen carbamazepine en hyperammoniëmie ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die carbamazepine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden

Gezien de beschikbare gegevens over het gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden uit de literatuur, niet-interventionele onderzoeken (waaronder registers) en spontane meldingen, concludeerde het PRAC dat de productinformatie van producten die carbamazepine bevatten, waarin dergelijke bewoordingen niet zijn opgenomen, moet worden gewijzigd om informatie weer te geven over de risico's van gebruik tijdens de zwangerschap, de noodzaak van effectieve anticonceptie en begeleiding bij vrouwen die zwanger kunnen worden en de potentiële interactie met hormonale anticonceptie die kan leiden tot een gebrek aan werkzaamheid.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor carbamazepine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) carbamazepine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die carbamazepine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De informatie moet als volgt worden opgenomen of geactualiseerd:

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Carbamazepine kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Prenatale blootstelling aan carbamazepine kan het risico op ernstige aangeboren afwijkingen en andere negatieve ontwikkelingsuitkomsten verhogen (zie rubriek 4.6).

Carbamazepine mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsopties.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten volledig worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus als zij carbamazepine innemen tijdens de zwangerschap.

Vóór aanvang van de behandeling met carbamazepine bij vrouwen die zwanger kunnen worden, dient een zwangerschapstest te worden overwogen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en gedurende twee weken na het stoppen van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. Vanwege enzyminductie kan carbamazepine leiden tot onvoldoende therapeutisch effect van hormonale anticonceptiva; daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, geadviseerd worden over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethoden (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd hun arts te raadplegen zodra zij van plan zijn zwanger te worden om te bespreken of zij voorafgaand aan de conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet, moeten overschakelen op alternatieve behandelingen (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zij zwanger worden of denken zwanger te zijn en carbamazepine gebruiken.

- Rubriek 4.5

De rubriek Interacties dient als volgt te worden gewijzigd:

Middelen die de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide kunnen verhogen:

[...]

Aangezien verhoogde plasmaconcentraties carbamazepine-10,11-epoxide kunnen leiden tot bijwerkingen (bijv. duizeligheid, slaperigheid, ataxie, diplopie), dient de dosering van <carbamazepine of productnaam> dienovereenkomstig te worden aangepast en/of dienen de plasmaconcentraties te worden gecontroleerd bij gelijktijdig gebruik met de hieronder beschreven stoffen:

Anti-epileptica: progabide, valproïnezuur, valnoctamide, valpromide, primidon, **brivaracetam.**

- Rubriek 4.6

De informatie moet als volgt worden opgenomen of geactualiseerd:

Zwangerschap

Risico in verband met anti-epileptische geneesmiddelen in het algemeen

Aan alle vrouwen die zwanger kunnen worden en een anti-epileptische behandeling krijgen, en in het bijzonder aan vrouwen die van plan zijn zwanger te worden en vrouwen die zwanger zijn, moet specialistisch medisch advies worden gegeven over de mogelijke risico's voor de foetus als gevolg van zowel epileptische aanvallen als anti-epileptische behandeling. Plotselinge stopzetting van de behandeling met anti-epileptica moet worden vermeden, omdat dit kan leiden tot aanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap verdient monotherapie waar mogelijk de voorkeur, omdat therapie met meerdere anti-epileptica in verband kan worden gebracht met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de betreffende anti-epileptica.

Risico's in verband met carbamazepine

X passeert de placenta bij de mens. Prenatale blootstelling aan carbamazepine kan de risico's op aangeboren afwijkingen en andere nadelige ontwikkelingsuitkomsten verhogen. Bij de mens wordt de blootstelling aan carbamazepine tijdens de zwangerschap in verband gebracht met een frequentie van ernstige misvormingen die twee tot drie keer zo hoog is als die bij de algemene populatie, bij wie de frequentie 2-3% bedraagt. Bij de kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap carbamazepine hebben gebruikt, zijn misvormingen gemeld zoals sluitingsdefecten van de neurale buis (spina bifida), craniofaciale afwijkingen zoals een hazenlip/gespleten gehemelte, cardiovasculaire misvormingen, hypospadie, hypoplasie van de vingers en andere afwijkingen in verband met verschillende lichaamssystemen. Gespecialiseerde prenatale controle op deze misvormingen wordt aanbevolen. Er zijn neurologische ontwikkelingsstoornissen gemeld bij kinderen die geboren zijn bij vrouwen met epilepsie die carbamazepine als monotherapie of in combinatie met andere anti-epileptica gebruikten tijdens de zwangerschap. Onderzoeken met betrekking tot het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan carbamazepine zijn blootgesteld, zijn tegenstrijdig en een risico kan niet worden uitgesloten.

Carbamazepine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het voordeel groter wordt geacht dan de risico's na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsopties. De vrouw moet volledig worden geïnformeerd over en inzicht hebben in de risico's van het gebruik van carbamazepine tijdens de zwangerschap.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op misvorming bij carbamazepine dosisafhankelijk kan zijn. Indien op basis van een zorgvuldige beoordeling van de risico's en voordelen geen alternatieve behandelingsoptie geschikt is en de behandeling met carbamazepine wordt voortgezet, dient monotherapie en de laagste effectieve dosis carbamazepine te worden gebruikt en wordt controle van de plasmaconcentraties aanbevolen. De plasmaconcentratie kan worden gehandhaafd bij de ondergrens van het therapeutische bereik van 4 tot 12 microgram/ml, mits de aanvallen onder controle blijven.

Van sommige anti-epileptica, zoals carbamazepine, is gemeld dat ze de serumfolaatconcentratie verlagen. Deze deficiëntie kan bijdragen aan de toegenomen incidentie van geboortefwijkingen bij de kinderen van behandelde epileptische vrouwen. Foliumzuursuppletie wordt aanbevolen vóór en tijdens de zwangerschap. Om bloedingsstoornissen bij de kinderen te voorkomen, is ook aanbevolen om tijdens de laatste weken van de zwangerschap vitamine K1 aan de moeder toe te dienen en ook vitamine K1 aan het pasgeboren kind toe te dienen.

Als een vrouw van plan is zwanger te worden, moet alles in het werk worden gesteld om voorafgaand aan conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet over te schakelen op een passende alternatieve behandeling. Als een vrouw tijdens het gebruik van carbamazepine zwanger wordt, dient zij te worden doorverwezen naar een specialist om de behandeling met carbamazepine opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties te overwegen.

[...]

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Carbamazepine mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het potentiële voordeel groter wordt geacht dan de risico's na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsopties. De vrouw moet volledig worden geïnformeerd over en inzicht hebben in het risico op potentiële schade aan de foetus indien carbamazepine wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, en derhalve het belang van het plannen van een zwangerschap. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zwangerschapstests worden overwogen voordat de behandeling met carbamazepine wordt gestart.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en gedurende twee weken na het stoppen van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. Vanwege enzyminductie kan carbamazepine leiden tot onvoldoende therapeutisch effect van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.5); daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, geadviseerd worden over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethoden. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een intra-uterien hulpmiddel) of twee aanvullende vormen van anticonceptie worden gebruikt, waaronder een barrièremethode. Bij het kiezen van de anticonceptiemethode moeten de individuele omstandigheden per geval worden beoordeeld, waarbij de patiënt in de discussie wordt betrokken.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Voedings- en stofwisselingsstoornissen' met frequentie *niet bekend*:

Hyperammonie

Bijsluiter

- Rubriek 2

Subrubriek: 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?'

...

Er bestaat een risico op schade aan het ongeboren kind als X tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens de behandeling met X en gedurende twee weken na de laatste dosis effectieve anticonceptie gebruiken (zie 'Zwangerschap en borstvoeding').

...

Subrubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'

...

Hormonale anticonceptiva, bijvoorbeeld pillen, pleisters, injecties of implantaten.

X kan de werking van hormonale anticonceptiva beïnvloeden en ze minder werkzaam maken bij het voorkomen van zwangerschap. Bespreek met uw arts welke vorm van anticonceptie het meest geschikt is voor gebruik terwijl u X gebruikt.

Subrubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid'

X kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken. Als u tijdens de zwangerschap X inneemt, is het risico op een geboortefwijking bij uw baby tot driemaal zo groot als bij vrouwen die geen anti-epileptische medicatie innemen. Er zijn ernstige geboortefwijkingen gemeld, waaronder sluitingsdefect van de neurale buis (opening van de wervelkolom), geboortefwijking van het gezicht zoals een gespleten bovenlip en gehemelte, geboortefwijking van het hoofd, hartafwijkingen, geboortefwijking van de plasbuis van de penis (hypospadie) en defecten aan de vingers. Uw ongeboren kind moet nauwlettend worden gecontroleerd als u X heeft ingenomen tijdens de zwangerschap.

Er zijn problemen met de neurologische ontwikkeling (ontwikkeling van de hersenen) gemeld bij baby's van moeders die X tijdens de zwangerschap gebruikten. Uit enkele onderzoeken is gebleken dat carbamazepine een negatief effect heeft op de neurologische ontwikkeling van kinderen die in de baarmoeder aan carbamazepine zijn blootgesteld, terwijl in andere onderzoeken een dergelijk effect niet werd gevonden. De mogelijkheid van een effect op de neurologische ontwikkeling kan niet worden uitgesloten.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden en u niet van plan bent zwanger te worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met X. X kan invloed hebben op de werking van hormonale anticonceptiva, zoals de anticonceptiepil, en deze minder effectief maken bij het voorkomen van zwangerschap. Raadpleeg uw arts, die met u zal bespreken wat de meest geschikte vorm van anticonceptie is wanneer u X gebruikt. Als de behandeling met X wordt stopgezet, moet u nog twee weken na het stoppen effectieve anticonceptie blijven gebruiken.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden en u van plan bent zwanger te worden, raadpleeg dan uw arts voordat u stopt met anticonceptie en voordat u zwanger wordt. U kunt dan bespreken of u moet overschakelen op andere geschikte behandelingen om blootstelling van het ongeboren kind aan carbamazepine te voorkomen.

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. U mag niet met het gebruik van dit geneesmiddel stoppen voordat u dit met uw arts heeft besproken. Het stoppen van de behandeling zonder overleg met uw arts kan aanvallen veroorzaken die gevaarlijk kunnen zijn voor u en uw ongeboren kind. Uw arts kan besluiten uw behandeling aan te passen.

Als u X inneemt tijdens de zwangerschap, loopt uw baby ook risico op bloedingsproblemen vlak na de geboorte. Uw arts kan u en uw baby een geneesmiddel geven om dit te voorkomen.

Subrubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'

[...]

Andere geneesmiddelen tegen epilepsie [...] **brivaracetam.**

- Rubriek 4

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Een hoog gehalte ammoniak in het bloed (hyperammoniëmie). De klachten van hyperammoniëmie kunnen zijn: prikkelbaarheid, verwardheid, overgeven, gebrek aan eetlust en slaperigheid.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	31 oktober 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 december 2021