

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapportene (PSUR) for karbamazepin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Interaksjon med brivaracetam

Basert på tilgjengelige data om interaksjon med brivaracetam fra litteraturen og informasjonen som er inkludert i produktinformasjonen for brivaracetam, konkluderte PRAC med at produktinformasjonen for produkter som inneholder karbamazepin, bør endres for å gjenspeile interaksjonen mellom karbamazepin og brivaracetam.

Hyperammonemi

I lys av tilgjengelige data om hyperammonemi fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller et fravær av relevant medisinsk historie, en nær tidsmessig sammenheng og en positiv dechallenge og/eller rechallenge, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom karbamazepin og hyperammonemi i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder karbamazepin, bør endres i samsvar med dette.

Bruk under graviditet og av fertile kvinner

I lys av tilgjengelige data om bruk under graviditet og hos fertile kvinner fra litteraturen, ikke-intervensjonsstudier (inkludert registre) og spontane rapporter, konkluderte PRAC at produktinformasjonen for produkter som inneholder karbamazepin, og ikke har lignende formuleringer, bør endres for å gjenspeile informasjon om risikoen knyttet til bruk under graviditet, behovet for sikker prevensjon og rådgivning hos fertile kvinner samt risikoen for interaksjon med hormonelle prevensjonsmidler som potensielt kan føre manglende effekt.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Begrunnelse for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for karbamazepin, mener CHMh at nytte-/risikoforholdet for ett eller flere legemidler som inneholder karbamazepin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder karbamazepin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til dette CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Avsnitt 4.4

Informasjonen bør suppleres eller oppdateres som følger:

Fertile kvinner

Karbamazepin kan forårsake fosterskader når det gis til en gravid kvinne. Prenatal eksponering for karbamazepin kan øke risikoen for alvorlige medfødte misdannelser og andre uønskede effekter på utviklingen (se pkt. 4.6).

Karbamazepin bør ikke gis til fertile kvinner med mindre fordelen anses å oppveie risikoen etter en nøye utredning av andre egnede behandlingsalternativer.

Fertile kvinner skal informeres grundig om den potensielle risikoen for fosteret hvis de tar karbamazepin under graviditeten.

En graviditetstest bør vurderes hos fertile kvinner før behandlingstart med karbamazepin.

Fertile kvinner skal benytte en pålitelig form for prevensjon under behandlingen og i to uker etter avsluttet behandling. På grunn av enzyminduksjon kan karbamazepin resultere i manglende terapeutisk effekt av hormonelle prevensjonsmidler. Fertile kvinner bør derfor gis veiledning om bruk av andre sikre prevensjonsmetoder (se avsnitt 4.5 og 4.6).

Fertile kvinner bør informeres om nødvendigheten av å konsultere legen sin så snart en graviditet planlegges, for å diskutere et mulig bytte til alternative behandlinger før unnfangelse og før prevensjonen avbrytes (se avsnitt 4.6).

Fertile kvinner som tar karbamazepin bør rådes til å kontakte legen sin umiddelbart hvis de blir gravide eller tror de kan være gravide.

- Avsnitt 4.5

Avsnittet om interaksjon skal endres som følger:

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten karbamazepin-10,11-epoksid:

[...]

Siden forhøyede plasmanivåer av karbamazepin-10,11-epoksid kan føre til bivirkninger (f.eks. svimmelhet, tretthet, ataksi, diplopi), bør dosen av <karbamazepin eller produktnavn> justeres tilsvarende og/eller plasmanivåene overvåkes ved samtidig bruk med de nedenstående stoffene:

*Antiepileptika: progabid, valproinsyre, valnoktamid, valpromid, primidon, **brivaracetam**.*

- Avsnitt 4.6

Informasjonen bør suppleres eller oppdateres som følger:

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

Fertile kvinner alder som tar epilepsimedisin bør vurderes av spesialist vedrørende den potensielle risikoen for et foster knyttet til både anfall og antiepileptisk behandling og spesielt kvinner som planlegger graviditet og gravide kvinner.

Plutselig seponering av behandling med antiepileptika bør unngås, da dette kan føre til anfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet.

Monoterapi er foretrukket for behandling av epilepsi under graviditet når dette er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av det gjeldende antiepileptikum.

Risiko relatert til karbamazepin

Karbamazepin krysser placenta hos mennesker. Prenatal eksponering for karbamazepin kan øke risikoen for medfødte misdannelser og andre uønskede utviklingsresultater. Forekomsten av alvorlige misdannelser hos barn født av kvinner som tar karbamazepin under graviditeten er 2 til 3 ganger høyere enn frekvensen på 2–3 % i populasjonen for øvrig. Misdannelser som nevrallrørsdefekt (spina bifida), kraniofaciale defekter som leppe-ganespalte, kardiovaskulære misdannelser, hypospadi, hypoplasi i fingrene og andre anomalier som involverer forskjellige kroppssystemer har blitt rapportert hos barn født av kvinner som brukte karbamazepin under graviditeten. Spesialisert prenatal overvåkning anbefales for å oppdage mulig forekomst misdannelser. Nevroutviklingsforstyrrelse har blitt rapportert blant barn født av kvinner med epilepsi som brukte karbamazepin alene eller i kombinasjon med andre antiepileptika under graviditeten. Studier av risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert for karbamazepin under graviditeten er motstridende, og en risiko kan ikke utelukkes.

Karbamazepin bør ikke gis til kvinner under graviditeten med mindre fordelene anses å oppveie risikoen etter en nøye utredning av andre egnede behandlingsalternativer. Kvinnen skal informeres grundig og kunne forstå risikoen ved å ta karbamazepin under graviditeten.

Bevis tyder på at risikoen for misdannelser ved bruk av karbamazepin kan være doseavhengig. Hvis det, basert på en nøye vurdering av risikoen og fordelene, ikke finnes noe annet egnet behandlingsalternativ og behandling med karbamazepin fortsetter, bør monoterapi og den laveste effektive dosen av karbamazepin brukes, og en jevnlig kontroll av plasmanivåene anbefales. Plasmakonsentrasjonen kan opprettholdes i den nedre delen av det terapeutiske området fra 4 til 12 mikrogram/ml, forutsatt at anfallskontrollen opprettholdes.

Noen antiepileptika, som karbamazepin, har blitt rapportert å redusere folatnivået i serum. Denne mangelen kan bidra til økt forekomst av fødselsdefekter hos barn født av kvinner som behandles med epilepsimedisin. Tilskudd av folsyre anbefales før og under graviditeten. For å forhindre blødningsproblemer hos barn, har det også blitt anbefalt at vitamin K1 bør gis til mor i løpet av de siste ukene av svangerskapet, så vel som til det nyfødte.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, bør alle anstrengelser gjøres for å bytte til et annet egnet behandlingsalternativ før unnfangelse og før hun slutter å bruke prevensjon. Hvis en kvinne blir gravid mens hun tar karbamazepin, bør hun henvises til en spesialist for å revurdere behandlingen med karbamazepin og vurdere andre behandlingsalternativer.

[...]

Fertile kvinner

Karbamazepin bør ikke gis til fertile kvinner med mindre den potensielle fordelen anses å oppveie risikoen etter en nøye utredning av andre egnede behandlingsalternativer. Kvinnen skal informeres grundig og kunne forstå den potensielle risikoen for fosterdefekter hvis karbamazepin tas under graviditeten, og derfor viktigheten av å planlegge en eventuell graviditet. En graviditetstest bør vurderes hos fertile kvinner før behandling med karbamazepin.

Fertile kvinner skal benytte en pålitelig form for prevensjon under behandlingen og i to uker etter avsluttet behandling. På grunn av enzyminduksjon kan karbamazepin resultere i manglende terapeutisk effekt av hormonelle prevensjonsmidler (se avsnitt 4.5). Fertile kvinner bør derfor gis veiledning om bruk av andre sikre prevensjonsmetoder. Minst én sikker prevensjonsmetode (for eksempel spiral) eller to komplementære former for prevensjon, inkludert en barrièremetode, bør brukes. Individuelle forhold bør evalueres i hvert tilfelle, og pasienten bør involveres i diskusjonen om valg av prevensjonsmetode.

- Avsnitt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføyes under systemorganklasse «Metabolisme og ernæringsforstyrrelser» med ukjent frekvens:

Hyperammonemi

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Underavsnitt: «Advarsler og forholdsregler»

...

Det er risiko for skade på det ufødte barnet hvis X brukes under graviditeten. Kvinner som kan bli gravide bør bruke pålitelig prevensjon under behandling med X og i to uker etter siste dose (se Graviditet og amming).

...

Underavsnitt «Andre legemidler og X»

...

Hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, p-plaster, p-sprøyte eller hormonspiral.

X kan påvirke hvordan hormonelle prevensjonsmidler virker og gjøre dem mindre effektive mot å forhindre graviditet. Rådfør deg med legen din om hvilken type prevensjon som vil være beste egnet mens du bruker X.

Underavsnitt «Graviditet, amming og fertilitet»

X kan forårsake alvorlige misdannelser ved fødsel. Hvis du tar X under graviditeten, har barnet ditt opptil 3 ganger så høy risiko for å utvikle misdannelser enn barn født av kvinner som ikke tar epilepsimedisin. Alvorlige misdannelser, inkludert nevralrørsdefekt (åpning i ryggraden) ansiktsmisdannelser som leppe-ganespalte, misdannelser i hode og hjerte, misdannelse i

penis som medfører en unormal urinrørsåpning (hypospadi) og misdannelser i fingrene er rapportert. Det ufødte barnet bør overvåkes nøye hvis du har tatt X under graviditeten.

Problemer med nevroutvikling (utvikling av hjernen) er rapportert hos barn født av kvinner som brukte X under graviditeten. Noen studier har vist at karbamazepin har en negativ effekt på nevroutviklingen hos barn som har vært utsatt for karbamazepin i livmoren, mens andre studier ikke har funnet noen slik effekt. Risikoen for at nevroutviklingen påvirkes kan ikke utelukkes.

Hvis du er en fertil kvinne og ikke planlegger å bli gravid, bør du bruke sikker prevensjon under behandling med X. X kan påvirke hvordan hormonelle prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, virker og gjøre dem mindre effektive mot å forebygge graviditet. Rådfør deg med legen din om hvilken type prevensjon som er best egnet mens du bruker X. Hvis behandling med X avsluttes, bør du fortsette å bruke sikker prevensjon i to uker etter siste dose.

Hvis du er en fertil kvinne og planlegger å bli gravid, må du snakke med legen din før du slutter å bruke prevensjon og før du blir gravid om å bytte til andre egnede behandlinger for å unngå å utsette det ufødte barnet for karbamazepin.

Hvis du er eller tror du kan være gravid, må du gi beskjed om det til legen din umiddelbart. Du bør ikke slutte å ta legemidlet før du har diskutert dette med legen din. Hvis du slutter å ta legemidlet uten å snakke med legen din, kan det føre til anfall som kan være farlige for deg og det ufødte barnet. Det kan hende at legen din vil endre behandlingen din.

Hvis du tar X under graviditeten, vil barnet ditt også være utsatt for blødningsproblemer rett etter fødselen. Legen din kan gi deg og babyen din et legemiddel for å forhindre dette.

Underavsnitt «Andre legemidler og X»

[...]

Andre legemidler for epilepsi [...] brivaracetam.

- Avsnitt 4

Ukjent (frekvensen kan ikke anslås ut fra de tilgjengelige dataene):

høye ammoniakknivåer i blodet (hyperammonemi). Symptomer på hyperammonemi kan omfatte irritabilitet, forvirring, oppkast, tap av matlyst og søvnighet.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte september 2021
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	31. oktober 2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (innehaver av markedsføringstillatelsen sender inn endringssøknad):	30. desember 2021