

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących karbamazepiny, wnioski naukowe są następujące:

Interakcja z brywaracetamem

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat interakcji z brywaracetamem i informacji zawartych w drukach informacyjnych dotyczących brywaracetamu komitet PRAC stwierdził, że należy zmienić druki informacyjne produktów zawierających karbamazepinę, aby odzwierciedlały one interakcje między karbamazepiną a brywaracetamem.

Hiperamonemia

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat hiperamonemii oraz dobrowolnych zgłoszeń, w tym w niektórych przypadkach braku odpowiedniej historii medycznej, wiarygodnych informacji o czasie do wystąpienia zdarzenia, pozytywnych wyników odstawienia lub ponownego wdrożenia leczenia, komitet PRAC uważa, że występowanie związku przyczynowo-skutkowego między karbamazepiną a hiperamonemią jest co najmniej uzasadnioną możliwością. W związku z tym komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających karbamazepinę należy odpowiednio zmienić.

Stosowanie w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym

W świetle dostępnych danych literaturowych, badań nieinterwencyjnych (w tym rejestrów) i dobrowolnych zgłoszeń dotyczących stosowania w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, komitet PRAC stwierdził, że należy zmienić druki informacyjne produktów zawierających karbamazepinę, jeśli nie zawierają podobnych sformułowań, w celu uwzględnienia informacji na temat ryzyka związanego ze stosowaniem w czasie ciąży, potrzeby używania skutecznej antykoncepcji i zapewnienia doradztwa u kobiet w wieku rozrodczym oraz możliwości interakcji z antykoncepcją hormonalną, co może prowadzić do braku skuteczności.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących karbamazepiny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną karbamazepinę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające karbamazepinę są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Podane informacje należy dodać lub zaktualizować w następujący sposób:

Kobiety w wieku rozrodczym

Karbamazepina podana kobiecie w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Narażenie na działanie karbamazepiny w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko poważnych wad wrodzonych i innych niepożądanych oddziaływań na rozwój (patrz punkt 4.6).

Karbamazepiny nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że, po starannym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia, uznane zostanie, że korzyści przeważają nad ryzykiem.

Jeśli pacjentka w wieku rozrodczym przyjmuje w czasie ciąży karbamazepinę, należy ją w pełni poinformować o możliwym ryzyku dla płodu.

Przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną u kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez dwa tygodnie po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymatyczną karbamazepina może powodować nieskuteczność antykoncepcji hormonalnej, dlatego pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porad dotyczących stosowania innych skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Jeśli pacjentka w wieku rozrodczym planuje zajść w ciążę, należy jej doradzić o konieczności skonsultowania się z lekarzem w celu omówienia zmiany leczenia na inne przed poczęciem dziecka i zanim przerwie stosowanie antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Jeśli przyjmująca karbamazepinę pacjentka w wieku rozrodczym zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że zaszła w ciążę, należy jej doradzić o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem.

- Punkt 4.5

Należy zmienić tekst dotyczący interakcji w następujący sposób:

Środki, które mogą powodować zwiększenie stężenia aktywnego metabolitu 10,11-epitlenku karbamazepiny w osoczu:

[...]

Ze względu na to, że podwyższone stężenie 10,11-epitlenku karbamazepiny może powodować działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność, ataksję, podwójne widzenie), należy odpowiednio dostosować dawkę <karbamazepiny lub nazwy produktu> i (lub) monitorować stężenia w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z substancjami wymienionymi poniżej:

Leki przeciwpadaczkowe: progabid, kwas walproinowy, walnoktamid, walpromid, prymidon, brywaracetam.

- Punkt 4.6

Podane informacje należy dodać lub zaktualizować w następujący sposób:

Ciąża

Ryzyko związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w ujęciu ogólnym
Każdej pacjentce w wieku rozrodczym, stosującej leczenie przeciwpadaczkowe, zwłaszcza jeśli planuje ona zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady medycznej dotyczącej ryzyka dla płodu spowodowanego zarówno napadami padaczkowymi, jak i lekami przeciwpadaczkowymi.

Należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych (AED, ang. antiepileptic drug), ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Monoterapia jest preferowana w leczeniu padaczki w ciąży, gdy tylko jest to możliwe, ponieważ terapia z użyciem wielu AED może wiązać się z większym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych niż monoterapia, w zależności od zastosowanych AED.

Ryzyko związane z karbamazepiną

X przenika przez łożysko u ludzi. Narażenie na działanie karbamazepiny w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko wad wrodzonych i innych niepożądanych oddziaływań na rozwój. U ludzi narażenie na działanie karbamazepiny w okresie ciąży wiąże się z 2–3-krotnie większą częstością występowania poważnych wad rozwojowych niż w populacji ogólnej, w której częstość ta wynosi 2–3%. Wady rozwojowe, takie jak wady cewy nerwowej (rozszerzenie kręgosłupa), wady twarzoczaszki, takie jak rozszerzenie wargi lub podniebienia, wady układu krążenia, spodziectwo, hipoplazja palców oraz inne nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu, występowały u potomstwa kobiet, które stosowały karbamazepinę w okresie ciąży. Zaleca się prowadzenie specjalistycznego nadzoru przedporodowego, dotyczącego tych wad rozwojowych. Występowanie zaburzeń neurorozwojowych notowano u dzieci matek chorych na padaczkę, które w okresie ciąży stosowały karbamazepinę w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi AED. Badania dotyczące ryzyka zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie karbamazepiny w okresie ciąży są sprzeczne, ale ryzyka tego nie można wykluczyć.

Karbamazepiny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że, po starannym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia, uznane zostanie, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentkę należy w pełni poinformować o ryzyku związanym z przyjmowaniem karbamazepiny w okresie ciąży oraz powinna ona w pełni zrozumieć to ryzyko.

Dowody świadczą o tym, że ryzyko wad rozwojowych po zastosowaniu karbamazepiny może zależeć od dawki. Jeśli na podstawie dokładnej oceny ryzyka i korzyści nie można wybrać odpowiedniej alternatywnej metody leczenia i kontynuuje się leczenie karbamazepiną, należy stosować monoterapię oraz podawać najmniejszą skuteczną dawkę karbamazepiny; zaleca się kontrolowanie stężenia leku w osoczu. Stężenie w osoczu można utrzymywać w dolnej części zakresu terapeutycznego wynoszącego od 4 do 12 mikrogramów na ml, pod warunkiem, że napady utrzymują się pod kontrolą.

Stwierdzono, że niektóre leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina, zmniejszają stężenie folianów w surowicy. Niedobór ten może przyczyniać się do zwiększonej częstości występowania wad wrodzonych u potomstwa leczonych kobiet chorych na padaczkę. Przed zajściem w ciążę i w jej trakcie zaleca się podawanie kwasu foliowego. W celu zapobiegania

zaburzeniom krwawienia u potomstwa zaleca się również, aby matce w ciągu ostatnich tygodni ciąży, a także noworodkowi podawać witaminę K1.

Jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przed przerwaniem stosowania antykoncepcji zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę przyjmując karbamazepinę, należy skierować ją do specjalisty, który oceni leczenie karbamazepiną i rozważy inne możliwości leczenia.

[...]

Kobiety w wieku rozrodczym

Karbamazepiny nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że, po starannym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia, uznane zostanie, że spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli pacjentka przyjmuje karbamazepinę w okresie ciąży, należy w pełni poinformować ją o ryzyku możliwego szkodliwego działania na płód i powinna ona w pełni zrozumieć to ryzyko, a zatem znaczenie planowania ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną u kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez dwa tygodnie po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymatyczną karbamazepina może powodować nieskuteczność antykoncepcji hormonalnej (patrz punkt 4.5), dlatego pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porad dotyczących stosowania innych skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (np. wkładkę wewnątrzmaciczną) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową. W każdym przypadku przy wyborze metody antykoncepcji należy ocenić indywidualne okoliczności, włączając do dyskusji pacjenta.

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

Hiperamonemia

Ulotka dołączona do opakowania

- Punkt 2

Podpunkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”

...

Podczas stosowania leku X w czasie ciąży występuje ryzyko szkodliwego wpływu na nienarodzone dziecko. Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania leku X i przez dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki (patrz „Ciąża i karmienie piersią”).

...

Podpunkt „Lek X a inne leki”

...

Hormonalne środki antykoncepcyjne, np. tabletki, plastry, zastrzyki lub implanty

Lek X może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych i zmniejszać ich skuteczność w zapobieganiu ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem, który omówi najbardziej odpowiedni rodzaj antykoncepcji w czasie przyjmowania leku X.

Podpunkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”

Lek X może powodować poważne wady wrodzone. Jeżeli pacjentka przyjmuje lek X w trakcie ciąży, ryzyko wystąpienia wady wrodzonej u dziecka jest nawet trzykrotnie większe niż u kobiet, które nie przyjmują leków przeciwpadaczkowych. Notowano występowanie poważnych wad wrodzonych, w tym wady cewy nerwowej (rozszczenie kręgosłupa), wady wrodzone twarzy, takie jak rozszczepienie górnej wargi i podniebienia, wady głowy, wady serca, wady wrodzone prącia związane z otwarciem cewki moczowej (spodziectwo) i wady palców. Jeśli pacjentka przyjmuje lek X w czasie ciąży, nienarodzone dziecko należy ściśle kontrolować

U niemowląt urodzonych przez matki, które stosowały lek X w czasie ciąży, notowano problemy z rozwojem neurologicznym (rozwojem mózgu). W niektórych badaniach wykazano, że karbamazepina ma negatywny wpływ na rozwój układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie karbamazepiny w macicy, podczas gdy w innych badaniach nie stwierdzono takiego wpływu. Nie można wykluczyć wpływu na rozwój neurologiczny.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i nie planuje ciąży, powinna stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem X. Lek X może wpływać na działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i zmniejszać ich skuteczność w zapobieganiu ciąży. Pacjentka powinna porozmawiać z lekarzem, który omówi najwłaściwszy rodzaj antykoncepcji w czasie przyjmowania leku X. Jeśli przerwie się leczenie lekiem X, należy kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji przez kolejne dwa tygodnie po zakończeniu jego stosowania.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i planuje zajść ciążę, przed przerwaniem stosowania antykoncepcji i przed zajściem w ciążę powinna skonsultować się z lekarzem, aby zmienić metodę leczenia na inną, odpowiednią do ochrony nienarodzonego dziecka przed narażeniem na działanie karbamazepiny.

Jeśli pacjentka jest lub przypuszcza, że może być w ciąży, powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy przerywać przyjmowania leku do momentu omówienia tego z lekarzem. Przerwanie podawania leku bez konsultacji z lekarzem może spowodować napady padaczkowe, które mogą być niebezpieczne dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka. Lekarz może podjąć decyzję o zmianie leczenia.

Jeżeli pacjentka przyjmuje lek X w trakcie ciąży, jest również ryzyko wystąpienia u niej problemów z krwawieniem zaraz po urodzeniu. Lekarz może przepisać pacjentce i dziecku lek, aby temu zapobiec.

Podpunkt „Lek X a inne leki”

[...]

Inne leki przeciwpadaczkowe [...] **brywaracetam.**

- Punkt 4

Częstość nieznana (nie można oszacować częstości na podstawie dostępnych danych)

duże stężenie amoniaku we krwi (hiperamonemia). Objawy hiperamonemii mogą obejmować drażliwość, dezorientację, wymioty, utratę apetytu i senność.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	31. października 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	30. grudnia 2021 r.