

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru carbamazepină, concluziile științifice sunt următoarele:

Interacțiunea cu brivaracetam

Având în vedere datele disponibile privind interacțiunea cu brivaracetam din literatura de specialitate și informațiile incluse în informațiile referitoare la produs pentru brivaracetam, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs ale produselor care conțin carbamazepină trebuie modificate pentru a reflecta interacțiunea dintre carbamazepină și brivaracetam.

Hiperamoniemie

Având în vedere datele disponibile privind hiperamoniemia provenite din literatura de specialitate și din raportările spontane, inclusiv, în unele cazuri, absența antecedentelor medicale relevante, timpul plauzibil până la debut, evoluția pozitivă la întreruperea administrării și/sau reluarea administrării, PRAC consideră că o relație cauzală între carbamazepină și hiperamoniemie reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin carbamazepină trebuie modificate în consecință.

Utilizarea în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă

Având în vedere datele disponibile privind utilizarea în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, provenite din literatura de specialitate, din studii nonintervenționale (inclusiv registre) și din rapoarte spontane, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin carbamazepină, care nu au formulări similare, trebuie modificate pentru a reflecta informațiile privind riscurile asociate cu utilizarea în timpul sarcinii, necesitatea unor măsuri contraceptive eficiente și a consilierii la femeile aflate la vârsta fertilă, precum și potențialul de interacțiune cu contracepția hormonală care ar putea duce la lipsa eficacității.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru carbamazepină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin carbamazepină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru produsele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin carbamazepină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca statele membre implicate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Informațiile trebuie să fie incluse sau actualizate după cum urmează:

Femei aflate la vârsta fertilă

Carbamazepina poate dăuna fătului dacă este administrată unei femei gravide. Expunerea prenatală la carbamazepină poate crește riscurile de malformații congenitale majore și de alte efecte adverse (vezi punctul 4.6).

Carbamazepina este contraindicată la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiul depășește riscurile, luându-se în considerare cu atenție opțiunile alternative adecvate de tratament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie pe deplin informate cu privire la riscul potențial asupra fătului în cazul în care iau carbamazepină în timpul sarcinii.

Înainte de inițierea tratamentului cu carbamazepină la femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie avută în vedere efectuarea unui test de sarcină.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de două săptămâni după încetarea acestuia. Datorită inducției enzimatică, carbamazepina poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale și, de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente (vezi punctele 4.5 și 4.6).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la necesitatea de a se consulta cu medicul de îndată ce intenționează să rămână gravide, pentru a discuta trecerea la tratamente alternative înainte de concepție și înainte de întreruperea utilizării metodei contraceptive (vezi punctul 4.6).

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide sau consideră că pot fi gravide și iau carbamazepină.

- Punctul 4.5

Secțiunea referitoare la interacțiuni trebuie modificată după cum urmează:

Agenti care pot crește concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ carbamazepină-10,11-epoxid:

[...]

Întrucât concentrațiile plasmatice crescute de carbamazepină-10,11-epoxid pot determina reacții adverse (de exemplu, amețeală, somnolență, ataxie, diplopie), doza de <carbamazepină sau denumirea produsului> trebuie ajustată corespunzător și/sau trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice atunci când se utilizează concomitent cu substanțele descrise mai jos:

*Antiepileptice: progabid, acid valproic, valnoctamidă, valpromidă, primidonă, **brivaracetam**.*

- Punctul 4.6

Informațiile trebuie să fie incluse sau actualizate după cum urmează:

Sarcina

Riscul asociat medicamentelor antiepileptice în general

Femeile aflate la vârsta fertilă care urmează tratament antiepileptic, în special femeile care intenționează să rămână gravide și femeile gravide, trebuie să primească recomandări medicale de specialitate cu privire la riscurile potențiale pentru făt, determinate atât de convulsii, cât și de tratamentul antiepileptic.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente antiepileptice (MAE) trebuie evitată deoarece acest lucru poate duce la convulsii care ar putea avea consecințe grave asupra femeii și fătului.

Monoterapia este preferată pentru tratamentul epilepsiei în timpul sarcinii, de câte ori este posibil, deoarece terapia cu mai multe antiepileptice ar putea fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia, în funcție de medicația antiepileptică asociată.

Riscuri legate de carbamazepină

X traversează placentă la om. Expunerea prenatală la carbamazepină poate crește riscurile de malformații congenitale și alte efecte adverse asupra dezvoltării. La om, expunerea la carbamazepină în timpul sarcinii este asociată cu o frecvență a malformațiilor majore de 2 - 3 ori mai mare decât cea a populației generale, cu frecvență de 2-3%. La descendenții femeilor care au folosit carbamazepină în timpul sarcinii au fost raportate malformații precum defecte de tub neural (spina bifida), defecte craniofaciale, cum ar fi buză despătată/buză de iepure, malformații cardiovasculare, hipospadias, hipoplazie a degetelor și alte anomalii care implică diferite sisteme ale corpului. Se recomandă supravegherea prenatală specializată pentru aceste malformații. Au fost raportate tulburări de neurodezvoltare la copiii născuți de femei cu epilepsie care au utilizat carbamazepină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiepileptice în timpul sarcinii. Studiile cu privire la riscul de tulburări ale dezvoltării neurologice la copiii expuși la carbamazepină în timpul sarcinii sunt contradictorii și nu poate fi exclus un risc.

Carbamazepina este contraindicată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile, ca urmare a analizării cu atenție a unor opțiuni de tratament alternative adecvate. Femeia trebuie să fie pe deplin informată și să înțeleagă riscurile administrării de carbamazepină în timpul sarcinii.

Dovezile sugerează că riscul de malformații asociat cu carbamazepină poate fi dependent de doză. Dacă, pe baza unei evaluări atente a riscurilor și beneficiilor, nu este adecvată nicio altă opțiune de tratament, iar tratamentul cu carbamazepină este continuat, trebuie utilizate monoterapia și cea mai mică doză eficientă de carbamazepină, recomandându-se monitorizarea concentrațiilor plasmatiche. Concentrația plasmatică poate fi menținută la nivelul inferior al intervalului terapeutic 4 - 12 micrograme/ml, cu condiția să se mențină controlul convulsiilor.

S-a raportat că unele medicamente antiepileptice, cum ar fi carbamazepina, reduc concentrațiile de folat seric. Această deficiență poate contribui la incidența crescută a malformațiilor la naștere la descendenții femeilor care au fost tratate pentru epilepsie. Suplimentarea cu acid folic este recomandată înainte și în timpul sarcinii. Pentru prevenirea tulburărilor de sângerare la descendenți, se recomandă, de asemenea, administrarea vitaminei K1 la mamă în timpul ultimelor săptămâni de sarcină, precum și la nou-născut.

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie să se depună toate eforturile pentru trecerea la un tratament alternativ adecvat înainte de concepție și înainte de întreruperea utilizării metodei de contracepție. În cazul în care o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu carbamazepină, aceasta trebuie să consulte un specialist pentru a reevalua tratamentul cu carbamazepină și pentru a lua în calcul alte opțiuni terapeutice.

[...]

Femei aflate la vârsta fertilă

Carbamazepina este contraindicată la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile, luându-se în considerare cu atenție opțiunile alternative adecvate de tratament. Femeia trebuie să fie pe deplin informată și să înțeleagă riscul de efecte nocive potențiale asupra fătului în cazul administrării carbamazepinei în timpul sarcinii și, prin urmare, importanța planificării oricărei sarcini. Înainte de a începe tratamentul cu carbamazepină, trebuie avută în vedere efectuarea de teste de sarcină la femeile aflate la vârsta fertilă.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de două săptămâni după încetarea acestuia. Datorită inducției enzimaticе, carbamazepina poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale (vezi punctul 4.5). Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente. Trebuie să se utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (de exemplu, un dispozitiv intrauterin) sau două forme complementare de contracepție, inclusiv o metodă de barieră. La alegerea metodei contraceptive trebuie evaluate în fiecare caz circumstanțele individuale, implicând pacientul în discuție.

- Punctul 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în ASO, la Tulburări metabolice și de nutriție cu frecvență necunoscută:

Hiperamoniemie

Prospect

- Punctul 2

Subpunctul: „Atenționări și precauții”

...

Există un risc de efecte nocive asupra fătului în cazul utilizării X în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu X și timp de două săptămâni după ultima doză (vezi Sarcina și alăptarea).

...

Subpunctul „X împreună cu alte medicamente”

...

Contraceptive hormonale, de exemplu pilule, plasturi, injecții sau implanturi.

X poate influența modul în care acționează contraceptivele hormonale și le poate face mai puțin eficiente în prevenirea sarcinii. Discutați cu medicul dumneavoastră, care vă va prezenta cel mai adecvat tip de contracepție pe care să îl utilizați pe durata tratamentului cu X.

Subpunctul „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”

X poate cauza malformații congenitale majore. Dacă luați X în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră prezintă un risc de malformații congenitale de până la 3 ori mai mare decât femeile care nu iau medicație antiepileptică. Au fost raportate malformații congenitale majore, inclusiv malformații de tub neural (deschiderea coloanei vertebrale), malformații congenitale la nivelul feței, de exemplu despicătura buzei superioare și a palatului, malformații congenitale la nivelul capului, malformații ale inimii, malformații congenitale la nivelul penisului, care implică deschiderea urinară (hipospadias) și malformații ale degetelor. Fătul dumneavoastră trebuie monitorizat cu atenție dacă ați luat X în timpul sarcinii.

Au fost raportate probleme de neurodezvoltare (dezvoltarea creierului) la copiii născuți de mame care au luat X în timpul sarcinii. Unele studii au arătat că carbamazepina afectează negativ neurodezvoltarea copiilor expuși la carbamazepină în uter, în timp ce alte studii nu au constatat un astfel de efect. Nu poate fi exclusă posibilitatea unui efect asupra dezvoltării neurologice.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să folosiți metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu X. X poate influența modul de acțiune al contraceptivelor hormonale, de exemplu pilula contraceptivă (de control al nasterii), făcându-le mai puțin eficiente în prevenirea sarcinii. Vorbiți cu medicul dumneavoastră, care va discuta cu dumneavoastră care este cel mai adecvat tip de contracepție de utilizat pe perioada în care luați X. Dacă întrerupeti tratamentul cu X, trebuie să continuați să utilizați măsuri contraceptive eficiente timp de încă două săptămâni după întreruperea tratamentului.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și intenționați să rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri contracepția și înainte de a rămâne gravidă despre trecerea la alte tratamente adecvate, pentru a evita expunerea fătului la carbamazepină.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu trebuie să opriți tratamentul până nu discutați cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului fără a consulta medicul poate cauza convulsii care ar putea fi periculoase pentru dumneavoastră și pentru făt. Medicul dumneavoastră poate decide să vă modifice tratamentul.

Dacă luați X în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră prezintă și el risc de probleme de sângerare imediat după naștere. Este posibil ca medicul să vă prescrie dumneavoastră și copilului dumneavoastră un medicament care să prevină această situație.

Subpunctul „X împreună cu alte medicamente”

[...]

Alte medicamente pentru epilepsie [...] **brivaracetam.**

- Punctul 4

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

concentratii mari de amoniac în sânge (hiperamoniemie). Simptomele de hiperamoniemie pot include iritabilitate, confuzie, vărsături, pierderea poftei de mâncare și somnolență.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	31 octombrie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	30 decembrie 2021