

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu výboru PRAC týkajúcu sa správ PSUR pre karbamazepín sú vedecké závery nasledovné:

Interakcia s brivaracetamom

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o interakcii s brivaracetamom a informácie uvedené v informáciách o lieku pre brivaracetam výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce karbamazepín sa majú zmeniť tak, aby sa v nich uvádzala interakcia medzi karbamazepínom a brivaracetamom.

Hyperamonémia

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o hyperamonémii a spontánných hlásení vrátane niektorých prípadov neexistencie príslušnej lekárskej anamnézy, pravdepodobného času do nástupu, pozitívneho vysadenia a/alebo opätovného nasadenia sa výbor PRAC domnieva, že kauzálna súvislosť medzi karbamazepínom a hyperamonémiou je prinajmenšom opodstatnene možná. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce karbamazepín sa majú náležite upraviť.

Používanie počas gravidity a u žien vo fertilnom veku

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o používaní počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, z neintervencijských štúdií (vrátane registrov) a spontánných hlásení výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce karbamazepín, ktoré nemajú podobné znenie, sa majú zmeniť tak, aby sa v nich uvádzali informácie o rizikách súvisiacich s používaním počas gravidity, potrebe účinnej antikoncepcie a poradenstva u žien vo fertilnom veku a možnosti interakcie s hormonálnou antikoncepciou potenciálne vedúcej k nedostatočnej účinnosti.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre karbamazepín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) karbamazepín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce karbamazepín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvyraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Tieto informácie sa majú zahrnúť alebo aktualizovať takto:

Ženy vo fertilnom veku

Karbamazepín môže pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Prenatálna expozícia karbamazepínu môže zvýšiť riziká závažných vrodených malformácií a iných nepriaznivých výsledkov vývoja (pozri časť 4.6).

Karbamazepín sa nemá podávať ženám vo fertilnom veku, pokiaľ prínos neprevyšuje riziká, a to po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby.

Ženy vo fertilnom veku majú byť plne informované o potenciálnom riziku pre plod v prípade užívania karbamazepínu počas gravidity.

Pred začatím liečby karbamazepínom je u žien vo fertilnom veku potrebné zvážiť vykonanie tehotenského testu.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a dva týždne po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. V dôsledku indukcie enzýmov môže karbamazepín spôsobiť zlyhanie účinku hormonálnej antikoncepcie, preto je potrebné ženy vo fertilnom veku poučiť o používaní iných účinných antikoncepčných metód (pozri časti 4.5 a 4.6).

Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť o tom, aby sa v prípade, že plánujú otehotnieť, ihneď poradili so svojím lekárom, aby s ním prediskutovali prechod na alternatívnu liečbu pred počatím a pred ukončením užívania antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú karbamazepín, je potrebné poučiť o tom, aby sa ihneď obrátili na svojho lekára, ak otehotnejú alebo si myslia, že môžu byť tehotné.

- Časť 4.5

Časť o interakciách sa má zmeniť takto:

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť hladinu aktívneho metabolitu karbamazepín-10,11-epoxidu v plazme:

[...]

Kedže zvýšené plazmatické hladiny karbamazepín-10,11-epoxidu môžu viesť k nežiaducim reakciám (napr. závratom, ospalosti, ataxii, diplopii), dávkovanie <karbamazepínu alebo názov lieku> sa má primerane upraviť a/alebo sa majú monitorovať plazmatické hladiny, ak sa používa súbežne s týmito liečivami:

*Antiepileptiká: progabid, kyselina valproová, valnoktamid, valpromid, primidón, **brivaracetam**.*

- Časť 4.6

Tieto informácie sa majú zahrnúť alebo aktualizovať takto:

Gravidita

Riziko súvisiace s antiepileptikami všeobecne

Všetkým ženám vo fertilnom veku, ktoré užívajú antiepileptickú liečbu, a najmä ženám, ktoré plánujú otehotnieť, a tehotným ženám sa má poskytnúť odborné lekárske poradenstvo o potenciálnych rizikách pre plod v dôsledku záchvatov a antiepileptickej liečby.

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby antiepileptikami (antiepileptic drug, AED), pretože to môže viesť k záchvatom, ktoré môžu mať vážne následky pre ženu a nenarodené dieťa.

Ak je to možné, na liečbu epilepsie počas gravidity sa uprednostňuje monoterapia, pretože liečba viacerými AED sa, v závislosti od súbežne podávaných AED, môže spájať s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia.

Riziká súvisiace s karbamazepínom

X prechádza u ľudí placentou. Prenatálna expozícia karbamazepínu môže zvýšiť riziká vrodených malformácií a iných nepriaznivých výsledkov vývoja. U ľudí sa expozícia karbamazepínu počas gravidity spája s 2- až 3-krát vyššou frekvenciou výskytu závažných malformácií ako v celkovej populácii, kde je frekvencia výskytu 2 – 3 %. U potomkov žien, ktoré užívali karbamazepín počas tehotenstva, boli hlásené malformácie, ako sú chyby neurálnej trubice (spina bifida), chyby lebky, napríklad rászštep pery/podnebia, kardiovaskulárne malformácie, hypospádie, hypoplázia prstov a iné anomálie postihujúce rôzne orgánové systémy. Odporúča sa špecializované prenatálne sledovanie výskytu týchto malformácií. U detí narodených ženám s epilepsiou, ktoré počas gravidity užívali karbamazepín samotný alebo v kombinácii s inými AED, bola hlásená porucha neurologického vývoja. Štúdie týkajúce sa rizika porúch neurologického vývoja u detí vystavených karbamazepínu počas gravidity sú protichodné a riziko sa nedá vylúčiť.

Karbamazepín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ prínos neprevyšuje riziká, a to po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby. Žena má byť plne informovaná o rizikách užívania karbamazepínu počas gravidity a má im rozumieť.

Z dôkazov vyplýva, že riziko malformácie pri liečbe karbamazepínom môže závisieť od dávky. Ak na základe dôkladného vyhodnotenia rizík a prínosov nie je vhodná žiadna alternatívna možnosť liečby a v liečbe karbamazepínom sa pokračuje, má sa karbamazepín podávať v monoterapii a v najnižšej účinnej dávke a odporúča sa monitorovanie plazmatických hladín. Plazmatické koncentrácie možno udržiavať na dolnej hranici terapeutickú dávku v rozsahu 4 až 12 mikrogramov/ml, pokiaľ sa zachová kontrola záchvatov.

Bolo hlásené, že niektoré antiepileptiká, ako je karbamazepín, znižujú hladiny folátu v sére. Tento nedostatok môže prispieť k zvýšenému výskytu vrodených chýb u potomkov liečených žien s epilepsiou. Pred graviditou a počas nej sa odporúča suplementácia kyseliny listovej. Na prevenciu porúch krvácania u potomkov sa tiež odporúča podávať vitamín K1 matke počas posledných týždňov gravidity a aj novonarodenému dieťaťu.

Ak žena plánuje otehotnieť, je potrebné urobiť všetko pre to, aby pred počatím a pred ukončením užívania antikoncepcie prešla na vhodnú alternatívnu liečbu. Ak žena otehotnie počas liečby karbamazepínom, má byť odoslaná k špecialistovi na prehodnotenie liečby karbamazepínom a zváženie alternatívnych možností liečby.

[...]

Ženy vo fertilnom veku

Karbamazepín sa nemá podávať ženám vo fertilnom veku, pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje riziká, a to po dôkladnom zvážení vhodných alternatívnych možností liečby. Žena má byť plne informovaná o riziku možného poškodenia plodu v prípade užívania karbamazepínu počas gravidity a teda o význame plánovania gravidity a má mu rozumieť. U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby karbamazepínom zvážiť vykonanie tehotenského testu.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a dva týždne po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. V dôsledku indukcie enzýmov môže karbamazepín spôsobiť zlyhanie účinku hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5), preto je potrebné ženy vo fertilnom veku poučiť o používaní iných účinných antikoncepčných metód. Musí sa používať aspoň jedna účinná metóda antikoncepcie (napríklad vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy. Pri výbere metódy antikoncepcie je potrebné v každom prípade posúdiť individuálne okolnosti a do diskusie zapojiť pacientku.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov Poruchy metabolizmu a výživy sa má s frekvenciou *neznáma* doplniť táto nežiaduca reakcia:

Hyperamonémia

Písomná informácia pre používateľa

- Oddiel 2

Pododdiel: „Upozornenia a opatrenia“

...

Ak sa X užíva počas tehotenstva, existuje riziko poškodenia nenarodeného dieťaťa. Ženy v plodnom veku majú počas liečby X a dva týždne po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu (pozri Tehotenstvo a dojčenie).

...

Pododdiel „Iné lieky a X“

...

Hormonálna antikoncepcia, napr. tabletky, náplasti, injekcie alebo implantáty.

X môže ovplyvniť spôsob, akým hormonálna antikoncepcia účinkuje, a tým znížiť jej účinnosť pri zabránení otehotneniu. Obráťte sa na svojho lekára, ktorý sa s vami porozpráva o najvhodnejšom druhu antikoncepcie, ktorý budete používať počas užívania X.

Pododdiel „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“

X môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Ak užívate X počas tehotenstva, u vášho dieťaťa existuje až trikrát vyššie riziko vzniku vrodenej chyby ako u žien, ktoré neužívajú antiepileptické lieky. Boli hlásené závažné vrodené chyby vrátane chyby neurálnej trubice (otvor v chrbtici), vrodenej chyby tváre, ako je rásštep hornej pery a podnebia, vrodenej

chyby hlavy, srdcových chýb, vrodenej chyby penisu postihujúcej močový otvor (hypospádia) a poškodení prstov. Ak ste X užívali počas tehotenstva, vaše nenarodené dieťa má byť dôkladne sledované.

U dojčiat narodených matkám, ktoré užívali X počas tehotenstva, boli hlásené problémy s neurologickým vývojom (vývoj mozgu). V niektorých štúdiách sa preukázalo, že karbamazepín negatívne ovplyvňuje neurologický vývoj detí vystavených karbamazepínu v maternici, zatiaľ čo v iných štúdiách sa takýto účinok nezistil. Možnosť účinku na rozvoj nervovej sústavy sa nedá vylúčiť.

Ak ste žena v plodnom veku a neplánujete otehotnieť, máte počas liečby X používať účinnú antikoncepciu. X môže ovplyvniť spôsob, akým účinkuje hormonálna antikoncepcia, napríklad antikoncepcné tablety, a znižovať jej účinnosť pri zabránení otehotneniu. Obráťte sa na svojho lekára, ktorý sa s vami porozpráva o najvhodnejšom druhu antikoncepcie, ktorý budete používať počas užívania X. Ak sa liečba X ukončí, mali by ste pokračovať v používaní účinnej antikoncepcie ešte dva týždne po ukončení liečby.

Ak ste žena v plodnom veku a plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom skôr, než prestanete používať antikoncepciu a otehotníte, o prechode na inú vhodnú liečbu, aby sa zabránilo vystaveniu nenarodeného dieťaťa karbamazepínu.

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, ihneď o tom informujte svojho lekára. Liek nesmiete prestať užívať, kým sa o tom neporadíte so svojím lekárom. Vysadenie lieku bez konzultácie s lekárom môže spôsobiť záchvaty, ktoré môžu byť nebezpečné pre vás a vaše nenarodené dieťa. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám zmení liečbu.

Ak užívate X počas tehotenstva, u vášho dieťaťa existuje tiež riziko vzniku problémov s krvácaním bezprostredne po narodení. Váš lekár vám a vášmu dieťaťu môže podať liek, aby sa takýmto prípadom predišlo.

Pododdiel „Iné lieky a X“

[...]

Iné lieky na epilepsiu [...] **brivaracetam.**

- Oddiel 4

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

vysoká hladina amoniaku v krvi (hyperamonémia). Príznaky hyperamonémie môžu zahŕňať podráždenosť, zmätenosť, vracanie, stratu chuti do jedla a ospalosť.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	zasadnutie CMDh, september 2021
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	31. októbra 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	30. decembra 2021