

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za karbamazepin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Medsebojno delovanje z brivaracetamom

Na podlagi razpoložljivih podatkov o medsebojnem delovanju z brivaracetamom iz literature in informacij, vključenih v informacije o zdravilu z brivaracetamom, je odbor PRAC zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo karbamazepin, spremeniti tako, da bodo vključevale medsebojno delovanje karbamazepina z brivaracetamom.

Hiperamonemija

Na podlagi razpoložljivih podatkov o hiperamonemiji iz literature in spontanih poročil, vključno z nekaterimi primeri odsotnosti ustrezne zdravstvene anamneze, verjetnega časa do pojava, izboljšanja stanja po prekinitvi zdravljenja in/ali ponovnega pojava simptomov, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med karbamazepinom in hiperamonemijo vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo karbamazepin.

Uporaba med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi

Na podlagi razpoložljivih podatkov o uporabi med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi iz literature, neintervencijskih študij (vključno z registri) in spontanih poročil je odbor PRAC zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo karbamazepin in nimajo podobnega besedila, spremeniti tako, da bodo vključevale informacije o tveganjih, povezanih z uporabo med nosečnostjo, potrebi po učinkoviti kontracepciji in svetovanju ženskam v rodni dobi ter možnostih medsebojnega delovanja s hormonsko kontracepcijo, ki bi lahko zmanjšale učinkovitost.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za karbamazepin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) karbamazepin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo karbamazepin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.4

Informacije je treba vključiti ali posodobiti na naslednji način:

#### **Ženske v rodni dobi**

**Če se karbamazepin daje nosečnici, lahko škoduje plodu. Prenatalna izpostavljenost karbamazepinu lahko poveča tveganje za velike prirojene malformacije in druge neželene razvojne učinke (glejte poglavje 4.6).**

**Karbamazepin se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če se po skrbni preučitvi drugih primernih možnosti zdravljenja oceni, da so koristi večje od tveganj.**

**Ženske v rodni dobi morajo biti v celoti seznanjene z možnim tveganjem za plod, če bi med nosečnostjo jemale karbamazepin.**

**Pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom je treba pri ženski v rodni dobi razmisliti o testih nosečnosti.**

**Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in dva tedna po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zaradi indukcije encimov lahko karbamazepin izniči terapevtski učinek hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato je treba ženskam v rodni dobi svetovati o uporabi drugih učinkovitih metod kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).**

**Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se ob načrtovanju nosečnosti takoj posvetujejo z zdravnikom o prehodu na alternativno zdravljenje pred zanositvijo in pred prekinitvijo uporabe kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.6).**

**Če ženske v rodni dobi jemljejo karbamazepin in zanosijo ali menijo, da bi lahko bile noseče, jim je treba svetovati, naj se takoj posvetujejo z zdravnikom.**

- Poglavlje 4.5

Poglavje o medsebojnem delovanju je treba spremeniti na naslednji način:

**Učinkovine, ki lahko zvišajo ravni aktivnega presnovka karbamazepin-10,11-epoksida v plazmi:**

[...]

*Ker lahko povišane ravni karbamazepin-10,11-epoksida v plazmi povzročijo neželene učinke (npr. omotico, zaspanost, ataksijo, diplopijo), je treba odmerek <karbamazepina ali ime zdravila> ustrezno prilagoditi in/ali spremljati ravni v plazmi, kadar se uporablja sočasno s snovmi, opisanimi v nadaljevanju:*

**antiepileptiki: progabid, valprojska kislina, valnoktamid, valpromid, primidon, **brivaracetam**.**

- Poglavlje 4.6

Informacije je treba vključiti ali posodobiti na naslednji način:

#### **Nosečnost**

**Tveganje, povezano z antiepileptiki na splošno**

Zdravnik specialist mora vse ženske v rodni dobi, ki se zdravijo z antiepileptiki, še zlasti pa ženske, ki načrtujejo nosečnost, in nosečnice seznaniti z možnimi tveganji za plod, ki jih povzročajo epileptični napadi in zdravljenje z antiepileptiki.

Izogibati se je treba nenadni prekinitvi zdravljenja z antiepileptiki, ki lahko povzroči epileptične napade z možnimi hudimi posledicami za žensko in nerojenega otroka.

Kadar je le mogoče, je za zdravljenje epilepsije v nosečnosti primernejša monoterapija, saj je lahko terapija z več antiepileptiki, odvisno od zadevnih epileptikov, povezana z večjim tveganjem za prirojene malformacije kot monoterapija.

#### Tveganja, povezana s karbamazepinom

Zdravilo X prehaja skozi placento pri ljudeh. Prenatalna izpostavljenost karbamazepinu lahko poveča tveganja za prirojene malformacije in druge neželene razvojne učinke. Pri ljudeh je izpostavljenost karbamazepinu med nosečnostjo povezana s pogostnostjo večjih malformacij, ki je dva- do trikrat višja od pogostnosti v splošni populaciji, ki znaša 2–3 %. Pri potomcih žensk, ki so med nosečnostjo jemale karbamazepin, so poročali o malformacijah, kot so okvare nevralne cevi (spina bifida), kraniofacialne okvare, kot je heiloshiza/palatoshiza, srčno-žilne malformacije, hipospadija, hipoplazija prstov in druge anomalije, ki vključujejo različne telesne sisteme. Za te malformacije se priporoča poseben prenatalni nadzor. Pri otrocih, rojenih ženskam z epilepsijo, ki so med nosečnostjo jemale karbamazepin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antiepileptiki, so poročali o motnji razvoja živčevja. Študije, ki obravnavajo tveganje za motnje razvoja živčevja pri otrocih, izpostavljenih karbamazepinu med nosečnostjo, si nasprotujejo, zato tveganja ni mogoče izključiti.

Karbamazepin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če se po skrbni preučitvi drugih primernih možnosti zdravljenja oceni, da so koristi večje od tveganj. Ženska mora biti v celoti seznanjena s tveganji jemanja karbamazepina med nosečnostjo in jih razumeti.

Dokazi kažejo, da je tveganje za malformacije pri karbamazepinu lahko odvisno od odmerka. Če se na podlagi skrbne ocene tveganj in koristi ugotovi, da ni primerna nobena druga možnost zdravljenja in se zdravljenje s karbamazepinom nadaljuje, je treba uporabiti monoterapijo in najmanjši učinkoviti odmerek karbamazepina, priporoča se tudi spremljanje ravni v plazmi. Plazemsko koncentracijo je mogoče ohranjati na spodnji strani terapevtskega območja od 4 do 12 mikrogramov/ml, če se epileptični napadi nadzorujejo.

Poročali so, da nekateri antiepileptiki, kot je karbamazepin, znižujejo ravni folata v serumu. To pomanjkanje lahko prispeva k večji pojavnosti prirojenih okvar pri potomcih zdravljenih žensk z epilepsijo. Pred in med nosečnostjo se priporoča dodajanje folne kisline. Za preprečevanje hemoragičnih motenj pri potomcih se priporoča tudi, da se materi v zadnjih tednih nosečnosti in tudi novorojenčku daje vitamin K1.

Če ženska načrtuje zanositev, si je treba pred zanositvijo in prekinitvijo uporabe kontracepcijskih sredstev prizadevati za prehod na ustrezno alternativno zdravljenje. Če ženska, ki jemlje karbamazepin, zanosi, jo je treba napotiti k zdravniku specialistu, da ponovno oceni zdravljenje s karbamazepinom in preuči možnosti alternativnega zdravljenja.

[...]

#### Ženske v rodni dobi

**Karbamazepin se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če se po skrbni preučitvi drugih primernih možnosti zdravljenja oceni, da so koristi večje od tveganj. Ženska mora biti v celoti seznanjena s tveganjem za morebitno poškodbo plodu pri jemanju karbamazepina med nosečnostjo in ga razumeti ter se zavedati pomembnosti načrtovanja morebitne nosečnosti. Pred začetkom zdravljenja s karbamazepinom je treba pri ženskah v rodni dobi razmisliti o testih nosečnosti.**

**Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in dva tedna po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zaradi indukcije encimov lahko karbamazepin izniči terapevtski učinek hormonskih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.5), zato je treba ženskam v rodni dobi svetovati o uporabi drugih učinkovitih metod kontracepcije. Uporabljati mora vsaj eno učinkovito metodo kontracepcije (na primer intrauterini) ali dve dopolnilni obliki kontracepcije, vključno s pregradno metodo. Pri izbiri metode kontracepcije je treba v vsakem primeru oceniti posamezne okoliščine in v pogovor vključiti bolnika.**

- Poglavje 4.8

Organskemu sistemu „Presnovne in prehranske motnje“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z *neznano* pogostnostjo:

### **Hiperamonemija**

#### **Navodilo za uporabo**

- točka 2

Pododdelek: „Opozorila in previdnostni ukrepi“

...

**Če se zdravilo X uporablja med nosečnostjo, obstaja tveganje za poškodbo nerojenega otroka. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom X in še dva tedna po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).**

...

Odstavek „Druga zdravila in zdravilo X“

...

**Hormonska kontracepcijska sredstva, npr. tablete, obliži, injekcije ali vsadki.**

**Zdravilo X lahko vpliva na delovanje hormonskih kontracepcijskih sredstev in zmanjša njihovo učinkovitost pri preprečevanju nosečnosti. Posvetujte se z zdravnikom in se z njim pogovorite o najustreznejši vrsti kontracepcije, ki jo lahko uporabljate v času jemanja zdravila X.**

Odstavek „Nosečnost, dojenje in plodnost“

**Zdravilo X lahko povzroči hude prirojene okvare. Če jemljete zdravilo X med nosečnostjo, je tveganje za prirojene okvare pri vašem otroku do trikrat večje kot pri ženskah, ki ne jemljejo antiepileptikov. Poročali so o večjih prirojelih okvarah, vključno z okvaro nevralne cevi (odprtina v hrbtnici), prirojeno okvaro obraza, kot sta heiloshiza in palatoshiza, prirojeno**

**okvaro glave, srčnimi okvarami, prirojeno okvaro penisa, ki vključuje okvaro odprtine sečnice (hipospadija), in okvarami prstov. Če ste med nosečnostjo jemali zdravilo X, je treba vašega nerojenega otroka skrbno spremljati.**

**Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so med nosečnostjo jemale zdravilo X, so poročali o težavah z nevrološkim razvojem (razvojem možganov). Nekatere študije so pokazale, da karbamazepin negativno vpliva na nevrološki razvoj otrok, ki so bili v maternici izpostavljeni karbamazepinu, v drugih študijah pa takšnega učinka niso ugotovili. Možnosti vpliva na nevrološki razvoj ni mogoče izključiti.**

**Če ste ženska v rodni dobi in ne načrtujete nosečnosti, morate med zdravljenjem z zdravilom X uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zdravilo X lahko vpliva na delovanje hormonskih kontracepcijskih sredstev, kot so kontracepcijske tablete, in zmanjša njihovo učinkovitost pri preprečevanju nosečnosti. Posvetujte se z zdravnikom in se z njim pogovorite o najustreznejši vrsti kontracepcije, ki jo lahko uporabljate v času jemanja zdravila X. Če zdravljenje z zdravilom X prekinete, morate še dva tedna po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.**

**Če ste ženska v rodni dobi in načrtujete zanositev, se preden prenehate uporabljati kontracepcijo in preden zanosite, posvetujte z zdravnikom o prehodu na drugo primerno zdravljenje, da bi preprečili izpostavljenost nerojenega otroka karbamazepinu.**

**Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, o tem takoj obvestite zdravnika. Zdravila ne smete prenehati jemati, dokler se o tem ne pogovorite s svojim zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila brez posvetovanja z zdravnikom lahko povzroči epileptične napade, ki so lahko nevarni za vas in vašega nerojenega otroka. Zdravnik se bo morda odločil za spremembo zdravljenja.**

**Če jemljete zdravilo X med nosečnostjo, je tudi pri vašem otroku prisotno tveganje za težave s krvavitvami takoj po rojstvu. Zdravnik bo morda vam in vašemu otroku predpisal zdravilo, da to prepreči.**

Odstavek „Druga zdravila in zdravilo X“

[...]

Druga zdravila za epilepsijo [...] **brivaracetam.**

- Točka 4

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

**visoke ravni amoniaka v krvi (hiperamonemija). Simptomi hiperamonemije lahko vključujejo razdražljivost, zmedenost, bruhanje, izgubo teka in zaspanost.**

**Priloga III**  
**Časovnica za uveljavitev tega stališča**



## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2021
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	31/10/2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	30/12/2021