

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande(n) för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för karbamazepin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Interaktion med brivaracetam

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om interaktion med brivaracetam från litteraturen och informationen i produktinformationen till brivaracetam fann PRAC att produktinformationen till produkter som innehåller karbamazepin bör ändras för att återge interaktionen mellan karbamazepin och brivaracetam.

Hyperammonemi

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter från litteraturen och spontana rapporter om hyperammonemi, inräknat i vissa fall avsaknad av relevant sjukdomshistoria, trolig tid till debut, positiv utsättning och/eller återinsättning, anser PRAC att ett orsakssamband mellan karbamazepin och hyperammonemi åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC anser att produktinformationen till produkter som innehåller karbamazepin bör ändras i enlighet med detta.

Användning under graviditet och hos fertila kvinnor

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter från litteraturen om användning under graviditet och hos fertila kvinnor, icke-interventionella studier (inklusive register) och spontana rapporter, anser PRAC att produktinformationen till produkter som innehåller karbamazepin, som inte har liknande ordalydelser, bör ändras för att återge informationen om riskerna i samband med användning under graviditet, behovet av en effektiv preventivmetod och rådgivning för fertila kvinnor samt potentialen för interaktion med hormonella preventivmedel som potentiellt leder till bristande effekt.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för karbamazepin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller karbamazepin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller karbamazepin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavaren av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Informationen ska inkluderas eller uppdateras enligt följande:

Fertila kvinnor

Karbamazepin kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Exponering för karbamazepin under fosterstadiet kan öka riskerna för allvarliga medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen (se avsnitt 4.6).

Karbamazepin ska inte ges till fertila kvinnor såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter noggrant övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.

Fertila kvinnor ska vara fullständigt informerade om den potentiella risken för fostret om de tar karbamazepin under graviditeten.

Innan behandling med karbamazepin påbörjas hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i två veckor efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan karbamazepin leda till utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Fertila kvinnor ska få rådgivning avseende nödvändigheten att tala med läkare så snart de planerar att bli gravida. Detta för att diskutera byte till alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Fertila kvinnor ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar karbamazepin.

- Avsnitt 4.5

Avsnittet om interaktioner ska ändras på följande sätt:

Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten karbamazepin-10,11-epoxid:

[...]

Eftersom förhöjda plasmakoncentrationer av karbamazepin-10,11-epoxid kan leda till biverkningar (t.ex. yrsel, sömnhet, ataxi, diplopi) ska dosen av <karbamazepin eller produktnamn> anpassas och/eller plasmakoncentrationerna följas upp, vid samtidig användning av de substanser som beskrivs nedan:

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

- Avsnitt 4.6

Informationen ska inkluderas eller uppdateras enligt följande:

Graviditet

Risk förknippad med antiepileptiska läkemedel i allmänhet

Alla fertila kvinnor som får antiepileptisk behandling, och särskilt kvinnor som planerar att bli gravida och kvinnor som är gravida, ska ges rådgivning av specialistläkare om potentiella risker för foster vilka kan orsakas av både epileptiska anfall och antiepileptisk behandling. Plötsligt avbruten antiepileptisk behandling ska undvikas eftersom detta kan leda till epileptiska anfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Monoterapi är att föredra vid behandling av epilepsi under graviditet när så är möjligt, eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förknippad med en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptiska läkemedel som läkemedlet kombineras med.

Risker förknippade med karbamazepin

Karbamazepin passerar placenta hos människa. Exponering för karbamazepin under fosterstadiet kan öka riskerna för medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen. Hos människor är exponeringen för karbamazepin under graviditeten förknippad med en 2–3 gånger högre frekvens av allvarliga missbildningar än i den allmänna populationen, som ligger på 2–3 %. Missbildningar såsom neuralrördefekter (spina bifida), kraniofaciala defekter såsom läpp- gomspalt, kardiovaskulära missbildningar, hypospadi, fingerhypoplasi och andra avvikelser i olika system i kroppen har rapporterats hos barn till kvinnor som tagit karbamazepin under graviditeten. Särskild fosterdiagnostik avseende sådana missbildningar rekommenderas. Utvecklingsneurologiska störningar har rapporterats hos barn till kvinnor med epilepsi som tagit karbamazepin som enda läkemedel eller i kombination med andra antiepileptika under graviditeten. De studier som undersökt riskerna för utvecklingsneurologiska störningar hos barn som exponerats för karbamazepin under graviditeten är motstridiga och en risk kan inte uteslutas.

Karbamazepin ska inte användas under graviditet om inte nyttan bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om, och förstå riskerna, med att ta karbamazepin under graviditet.

Det finns uppgifter som tyder på att risken för missbildning med karbamazepin kan vara dosberoende. Om man efter en noggrann nytta-riskbedömning inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och behandlingen med karbamazepin fortsätter, ska lägsta effektiva dos av karbamazepin användas och monoterapi eftersträvas, dessutom rekommenderas övervakning av plasmanivåerna. Plasmakoncentrationen kan bibehållas i den lägre delen av behandlingsintervallet 4–12 mikrogram/ml, under förutsättning att anfallskontroll upprätthålls.

Vissa antiepileptiska läkemedel, såsom karbamazepin, har rapporterats minska folatnivåerna i serum. Denna brist kan bidra till den ökade incidensen av medfödda missbildningar hos barn till behandlade kvinnor med epilepsi. Tillskott av folsyra rekommenderas före och under graviditet. För att förebygga blödningsrubbningar hos barnet har det också rekommenderats att vitamin K1 ges till modern under graviditetens sista veckor och till det nyfödda barnet.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska man på alla sätt försöka byta till lämplig alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel. Om en kvinna blir gravid medan hon tar karbamazepin ska hon remitteras till en specialistläkare för omprövning av behandlingen med karbamazepin och övervägande av andra behandlingsalternativ.

[...]

Fertila kvinnor

Karbamazepin ska inte användas av fertila kvinnor såvida inte potentiell nytta bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om och förstå risken för potentiella fosterskador om karbamazepin tas under graviditet, och därmed vikten av att planera en eventuell graviditet. Graviditetstest ska övervägas hos fertila kvinnor innan behandling med karbamazepin påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i två veckor efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan karbamazepin orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5). Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder. Minst en effektiv preventivmetod (såsom en intrauterin enhet) eller två kompletterande preventivmetoder inklusive en barriärmetod, ska användas. Genom att involvera patienten i diskussionen vid val av preventivmetod ska de individuella omständigheterna utvärderas i varje enskilt fall.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Metabolism och nutrition med frekvensen *ingen känd frekvens*:

Hyperammonemi

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Underavsnitt: "Varningar och försiktighet"

...

Det finns en risk för att det ofödda barnet skadas om X används under graviditeten. Fertila kvinnor ska använda effektivt preventivmedel under behandling med X och i två veckor efter den sista dosen (se Graviditet och amning).

...

Underavsnittet "Andra läkemedel och X"

...

Hormonella preventivmedel (t.ex. p-piller, plåster, injektioner eller implantat): X kan påverka hur hormonella preventivmedel verkar och göra dem mindre effektiva när det gäller att förhindra graviditet. Tala med din läkare för att tillsammans välja den typ av preventivmedel som är lämpligast när du tar X.

Underavsnittet "Graviditet, amning och fertilitet"

X kan orsaka allvarliga missbildningar. Om du tar X under graviditeten har ditt barn upp till 3 gånger högre risk att få en missbildning än barn till kvinnor som inte tar något läkemedel mot epilepsi. Allvarliga missbildningar har rapporterats, såsom neuralrörsdefekt (öppning i ryggraden), missbildning i ansiktet (t.ex. läppspalt och gomspalt), skallen, hjärtat, penis och urinöppningen (hypospadi) samt fingrarna. Ditt ofödda barn ska övervakas noga om du har tagit X under graviditeten.

Problem med barnets neurologiska utveckling (utvecklingen av hjärnan) har rapporterats hos barn till kvinnor som har använt X under graviditeten. Några studier har visat att karbamazepin påverkar den neurologiska utvecklingen negativt hos barn som utsatts för karbamazepin under graviditeten, medan andra studier inte har funnit någon sådan effekt. Det går inte att utesluta att karbamazepin kan påverka barnets neurologiska utveckling.

Om du är en fertil kvinna och inte planerar att bli gravid ska du använda effektiva preventivmedel under behandlingen med X. X kan påverka hur hormonella preventivmedel, t.ex. p-piller, fungerar och göra så att de blir mindre effektiva när det gäller att förhindra graviditet. Tala med din läkare, som kommer att diskutera med dig vilken typ av preventivmedel som är lämpligast att använda medan du tar X. Om behandlingen med X avbryts ska du fortsätta att använda effektivt preventivmedel i ytterligare två veckor efter att behandlingen avbrutits.

Om du är en fertil kvinna och planerar att bli gravid ska du - innan du slutar med preventivmedel och innan du blir gravid - tala med din läkare om att byta till andra lämpliga behandlingar. Detta för att undvika att utsätta det ofödda barnet för karbamazepin.

Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid ska du genast berätta det för din läkare. Sluta inte att ta läkemedlet förrän du har diskuterat detta med läkaren. Om du slutar att ta läkemedlet utan att rådfråga läkaren kan det orsaka epileptiska anfall som kan vara farliga för dig och ditt ofödda barn. Läkaren kan besluta att behandlingen ska ändras.

Om du tar X under graviditeten riskerar ditt barn också att få blödningsproblem direkt efter födseln. Din läkare kan ge dig och ditt barn ett läkemedel för att förebygga detta.

Underavsnittet "Andra läkemedel och X"

[...]

Andra läkemedel mot epilepsi [...] **brivaracetam.**

- Avsnitt 4

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

höga nivåer av ammoniak i blodet (hyperammonemi). Symtom på hyperammonemi kan vara irritabilitet, förvirring, kräkningar, aptitlöshet och sömnlighet.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	Den 31 oktober 2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	Den 30 december 2021