

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

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

PRAC granskade tillgängliga data avseende risken för missbildningar och utvecklingsneurologisk risk efter exponering för felbamat *in utero*. Med hänsyn till den särskilda risken för hematotoxicitet och hepatotoxicitet ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen var nödvändiga för att informera om användning under graviditet och amning.

Klinisk data relaterad till exponering för felbamat *in utero* är sparsam och det är därför inte möjligt att dra några slutsatser med avseende på dessa missbildningar och utvecklingsneurologiska risker. Dock ansåg PRAC, med tanke på den särskilda toxiciteten av felbamat och med hänsyn till data från spontana rapporteringar efter marknadsföring av läkemedlet, att ändringar i produktinformationen enligt följande var nödvändiga för att informera hälso- och sjukvårdspersonal och patienter:

- att fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och informeras om behovet av att planera graviditet. Dessutom minskade behandling med felbamat AUC för gestoden med 42% och AUC för etinylöstradiol med 13%, vilket bör beaktas vid valet av effektivt preventivmedel vid behandling med felbamat
- att ompröva behovet av antiepileptisk behandling när en kvinna planerar att bli gravid och vid graviditet
- på grund av överföring via placenta, att ytterligare förstärka budskapet om potentiell hematotoxicitet, men också den potentiella risken för levertoxicitet hos fostret
- att förstärka informationen om att felbamat utsöndras i bröstmjölks
- att ange att i de fall behandling ska underhållas under graviditet, ska fullständig information ges till patienten och lägsta möjliga effektiv dos ska användas.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för felbamat anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller felbamat 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 felbamat för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att de beröra medlemsstaterna och sökande/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till CMD(h):s ställningstagande.

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 4.6

Detta avsnitt ska revideras enligt följande:

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling och upp till 1 månad efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Risk relaterad till epilepsi och antiepileptika i allmänhet:

Specialistrådgivning bör ges till fertila kvinnor. Behovet av antiepileptikabehandling ska ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Antiepileptikabehandling ska inte avbrytas plötsligt hos kvinnor som behandlas för epilepsi, eftersom detta kan resultera i genombrottsanfall och leda till allvarliga konsekvenser för både kvinnan och det ofödda barnet.

Monoterapi, med lägsta effektiva dos, bör användas när det är möjligt eftersom behandling med flera antiepileptika kan innebära en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på associerade antiepileptika.

Risk relaterad till felbamat:

Säkerheten för detta läkemedel för användning under graviditet hos människa har inte fastställts.

Reproduktionsstudier på råttor och kaniner visade inga tecken på nedsatt fertilitet eller skada på fostret på grund av felbamat. Dock kan felbamat överföras via placenta (**se avsnitt 5.3**).

Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid är prediktiva för human reaktion och på grund av risken för benmargssuppression **och levertoxicitet** hos foster, ska felbamat inte användas ~~under graviditet~~ **hos fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod eller gravida kvinnor, om det inte är absolut nödvändigt.**

Amning

Felbamat utsöndras i bröstmjolk. På grund av en potentiell risk för felbamatinducerad **levertoxicitet och** benmargssuppression hos barn som får bröstmjolk, ska felbamat inte användas av mödrar som ammar.

Bipacksedel

Avsnitt 2 – Var särskilt försiktig med felbamat

En varning ska läggas till enligt följande:

[...]

Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i upp till 1 månad efter avslutad behandling. Behandling med felbamat kan minska effekten av orala preventivmedel, därför ska en annan effektiv metod användas.

Avsnitt 2 - Graviditet och amning

Detta avsnitt ska revideras enligt följande:

Taloxa bör inte användas under graviditet, **om inte det är absolut nödvändigt. Om du är kvinna i fertil ålder ska du använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i upp till 1 månad efter avslutad behandling. Behandling med felbamat kan minska effekten av orala preventivmedel, därför ska en annan effektiv metod användas.**

Om du är gravid eller planerar att bli gravid, ~~kommer din läkare att tala om för dig om du ska fortsätta att ta felbamat~~ **rådfråga läkare omgående. Du ska inte sluta ta ditt läkemedel förrän du har diskuterat detta med din läkare. Din läkare kan besluta att ändra din behandling.**

Felbamat rekommenderas inte till mammor som ammar. **Felbamat utsöndras i bröstmjölk. Det kan skada ditt barn, särskilt ge blod- eller leverskador.**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	juni 2017 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	5 augusti 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	4 oktober 2017