

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro karbamazepin byly přijaty tyto vědecké závěry:

### **Interakce s brivaracetamem**

Na základě dostupných literárních dat popisujících interakci s brivaracetamem a informací uvedených v informacích o přípravku pro brivaracetam, dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících karbamazepin mají být upraveny tak, aby se zohlednila interakce mezi karbamazepinem a brivaracetamem.

### **Hyperamonemie**

Na základě dostupných literárních dat popisujících hyperamonemii a spontánních hlášení, jež v některých případech zahrnují absenci relevantní anamnézy, věrohodné doby nástupu reakce po podání, pozitivní de-challenge a/nebo re-challenge, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi karbamazepinem a hyperamonemií za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících karbamazepin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

### **Používání v těhotenství a u žen ve fertilním věku**

Na základě dostupných literárních dat o používání v těhotenství a u žen ve fertilním věku, neinterventních studií (včetně registrů) a spontánních hlášení dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících karbamazepin, které nemají podobné znění, mají být upraveny tak, aby uváděly informace o rizicích spojených s užíváním v těhotenství, o potřebě účinné antikoncepce a poradenství u žen ve fertilním věku a o možné interakci s hormonální antikoncepcí, která může vést k nedostatečné účinnosti.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se karbamazepinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících karbamazepin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem karbamazepinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto stanovisko CMDh.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé  
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4

Informace by měly být doplněny nebo aktualizovány takto:

#### **Ženy ve fertilním věku**

**Karbamazepin může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Prenatální expozice karbamazepinu může zvýšit riziko závažných kongenitálních malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu (viz bod 4.6).**

**Karbamazepin se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky.**

**Ženy ve fertilním věku musí být informovány v plném rozsahu o možných rizicích pro plod, pokud užívají karbamazepin v těhotenství.**

**Před zahájením léčby karbamazepinem u ženy ve fertilním věku se musí zvážit provedení těhotenského testu.**

**Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může karbamazepin způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce, a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).**

**Ženy ve fertilním věku musí být informovány o nutnosti poradit se s lékařem v případě plánování těhotenství, aby se před početím a před vysazením antikoncepce zvážilo převedení na alternativní léčbu (viz bod 4.6).**

**Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že užívají karbamazepin a otěhotní nebo se domnívají, že mohou být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.**

- Bod 4.5

Bod „Interakce“ je třeba upravit takto:

**Látky, které mohou zvýšit plazmatické hladiny aktivního metabolitu karbamazepin-10,11-epoxidu:**

[...]

*Jelikož zvýšené hladiny karbamazepin-10,11-epoxidu v plazmě mohou vyvolat nežádoucí účinky (např. závrať, ospalost, ataxii, diplopii), dávkování přípravku <karbamazepin nebo název přípravku> je třeba odpovídajícím způsobem upravit a/nebo sledovat plazmatické hladiny při souběžném užívání s těmito látkami:*

**antiepileptika: progabid, kyselina valproová, valnoktamid, valpromid, primidon, **brivaracetam**.**

- Bod 4.6

Informace mají být doplněny nebo aktualizovány takto:

#### **Těhotenství**

**Riziko související s antiepileptiky obecně**

**Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky musí být poskytnuta odborná lékařská doporučení týkající se potenciálních rizik pro plod způsobených jak epileptickými záchvaty, tak léčbou antiepileptiky, a to zejména ženám plánujícím těhotenství a těhotným ženám. Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby antiepileptiky (AED), protože to by mohlo vést k epileptickým záchvatům, které by mohly mít závažné následky pro ženu i nenarozené dítě.**

**Při léčbě epilepsie v těhotenství se upřednostňuje monoterapie, kdykoli to je možné, protože léčba několika AED může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na společně podávaných AED.**

#### **Rizika související s karbamazepinem**

**Přípravek X prochází u člověka placentou. Prenatální expozice karbamazepinu může zvýšit riziko kongenitálních malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu. U člověka je expozice karbamazepinu v těhotenství spojena s 2- až 3krát vyšší frekvencí závažných malformací než u běžné populace, kde je frekvence 2–3 %. U potomků žen, které užívaly karbamazepin v těhotenství, byly hlášeny malformace, jako jsou defekty neurální trubice (spina bifida), kraniofaciální defekty, jako je rozštěp rtu/patra, kardiovaskulární malformace, hypospadie, hypoplazie prstů a další anomálie týkající se různých tělesných systémů. S ohledem na tyto malformace se doporučují specializované předporodní kontroly. U dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství užívaly karbamazepin samostatně nebo v kombinaci s jinými antiepileptiky (AED), byly hlášeny poruchy vývoje nervového systému. Studie týkající se rizika poruch vývoje nervového systému u dětí vystavených karbamazepinu během těhotenství jsou protichůdné a riziko nelze vyloučit.**

**Karbamazepin se může používat v těhotenství pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu o rizicích spjatých s užíváním karbamazepinu v těhotenství a dostatečně jim porozumět.**

**Důkazy naznačují, že riziko malformací může být u karbamazepinu závislé na dávce. Pokud po důkladném posouzení rizik a přínosů není vhodná žádná alternativní možnost léčby a léčba karbamazepinem pokračuje, má být použita monoterapie a nejnižší účinná dávka karbamazepinu a doporučuje se monitorovat plazmatické hladiny. Plazmatickou koncentraci lze udržovat na dolní úrovni terapeutického rozmezí 4 až 12 mikrogramů/ml za předpokladu, že kontrola záchvatů je zachována**

**U některých antiepileptik, jako je karbamazepin, bylo hlášeno snížení hladiny folátu v séru. Tento nedostatek může přispívat ke zvýšení incidence vrozených vad u potomků léčených epileptiček. Před a v průběhu těhotenství se doporučuje doplňovat kyselinu listovou. Za účelem prevence poruch krvácivosti u potomků se také doporučuje podávat matce v posledních týdnech těhotenství a poté i novorozencům vitamin K1.**

**Pokud žena plánuje otěhotnět, musí se vyvinout veškeré úsilí k převedení na vhodnou alternativní léčbu před početím a před vysazením antikoncepce. Pokud žena během užívání karbamazepinu otěhotní, musí být odeslána ke specialistovi, který přehodnotí léčbu karbamazepinem a zváží alternativní možnosti léčby.**

[...]

**Ženy ve fertilním věku**

**Karbamazepin se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu a dostatečně porozumět riziku možného poškození plodu při užívání karbamazepinu v těhotenství, a o tom, jak je důležité plánovat případné těhotenství. U žen ve fertilním věku se musí před zahájením léčby karbamazepinem zvážit provedení těhotenského testu.**

**Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může karbamazepin způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce (viz bod 4.5), a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce. Musí se používat alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (jako je nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce se musí u každého případu posuzovat individuální okolnosti a do diskuse zapojit i pacientku.**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy metabolismu a výživy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s frekvencí *není známo*:

### **Hyperamonemie**

#### **Příbalová informace**

- Bod 2

Podbod: „Upozornění a opatření“

...

**Při užívání přípravku X v těhotenství existuje riziko poškození nenarozeného dítěte. Ženy v plodném věku musí během léčby přípravkem X a dva týdny po poslední dávce používat účinnou antikoncepci (viz bod Těhotenství a kojení).**

...

Podbod „Další léčivé přípravky a X“

...

**Hormonální antikoncepce, například pilulky, náplasti, injekce nebo implantáty.**

**Přípravek X může ovlivnit působení hormonální antikoncepce a snížit její účinnost při předcházení těhotenství. Porad'te se se svým lékařem, který s Vámi probere nejvhodnější typ antikoncepce, který můžete používat během užívání přípravku X.**

Podbod „Těhotenství, kojení a plodnost“

**Přípravek X může způsobit závažné vrozené vady. Pokud užíváte přípravek X v těhotenství, Vaše dítě má až třikrát vyšší riziko, že bude mít vrozenou vadu, než u žen, které přípravky k léčbě epilepsie neužívají. Byly hlášeny závažné vrozené vady, včetně vad vznikajících při vývoji nervové soustavy (rozštěp páteře), vrozených vad obličeje, jako je rozštěp horního rtu a patra, vrozených vad hlavy, srdečních vad, vrozených vad penisu**

**souvisejících s rozštěpem močové trubice (hypospadie) a defektů prstů. Pokud jste v těhotenství užívala přípravek X, je třeba Vaše nenarozené dítě pečlivě sledovat.**

**U dětí narozených matkám, které v těhotenství užívaly přípravek X, byly hlášeny problémy s vývojem nervové soustavy (vývojem mozku). Některé studie ukázaly, že karbamazepin negativně ovlivňuje vývoj nervové soustavy u dětí vystavených karbamazepinu v děloze, zatímco jiné studie takový účinek nezjistily. Možnost vlivu na vývoj nervové soustavy nelze vyloučit.**

**Pokud jste žena v plodném věku a neplánujete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem X používat účinnou antikoncepci. Přípravek X může ovlivnit působení hormonální antikoncepce, jako je antikoncepční pilulka, a snížit její účinnost při předcházení těhotenství. Promluvte si se svým lékařem, který s Vámi probere nejvhodnější typ antikoncepce, který můžete používat během užívání přípravku X. Pokud je léčba přípravkem X ukončena, musíte používat účinnou antikoncepci ještě dva týdny po ukončení léčby.**

**Pokud jste žena v plodném věku a plánujete otěhotnět, před vysazením antikoncepce a před otěhotněním se poradte se svým lékařem o převedení na jinou vhodnou léčbu, aby se předešlo vystavení nenarozeného dítěte karbamazepinu.**

**Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, ihned se poradte se svým lékařem. Nesmíte přestat užívat tento přípravek, dokud se o tom neporadíte se svým lékařem. Vysazení léků bez konzultace s lékařem by mohlo způsobit epileptické záchvaty, které by mohly být nebezpečné pro Vás i pro Vaše nenarozené dítě. Váš lékař může rozhodnout o změně léčby.**

**Pokud v těhotenství užíváte přípravek X, je Vaše dítě ohroženo také problémy s krvácením ihned po narození. Lékař Vám nebo Vašemu dítěti může podat lék zabraňující těmto problémům.**

Podbod „Další léčivé přípravky a X“

[...]

Další léčivé přípravky k léčbě epilepsie [...] **brivaracetam.**

- Bod 4

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

**vysoké hladiny amoniaku v krvi (hyperamonemie). Příznaky hyperamonemie mohou zahrnovat podrážděnost, zmatenost, zvracení, ztrátu chuti k jídlu a ospalost.**

**Příloha III**  
**Harmonogram pro implementaci závěrů**



## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	31. října 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	30. prosince 2021