

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за топирамат, научните заключения са, както следва:

Известно е, че топирамат е тератогенен и фетотоксичен. По време на отчетния период ПАДБ, сигнал за “малки за гестационната си възраст (small for gestational age, SGA)” е потвърден въз основа на литературни данни. PRAC приема, че тази информация, съчетана с повишена експозиция на топирамат по време на отчетния период, засягаща жени с детероден потенциал, изисква допълнителен текст в точка 4.4 на продуктовата информация за подсилване на предупрежденията и предпазните мерки във връзка с тератогенността.

Във връзка с тератогенния риск, данните, публикувани преди и по време на периода, обхванат от ПАДБ, също предполагат, че топирамат преминава през плацентата при хора. Освен това, данните показват също възможна връзка доза-ефект по отношение на риска от малформации и наличието на тенденция към по-висок риск от рецидив на малформациите при случаите на бременност с експозиция на топирамат. С оглед на това, PRAC приема, че препоръки с мерки при експозиция по време на бременност трябва да се добавят към точка 4.6 от кратката характеристика на продукта. Информацията относно кърменето също е актуализирана, за да отразява съобщените случаи за лекарствена експозиция по време на кърмене и публикацията на Westergren et al., 2014.

И накрая, PRAC приема, че трябва да се добави забележка под таблицата с нежеланите реакции в точка 4.8, която да отразява наблюдаваните нежелани лекарствени реакции с вродени малформации и ограничаване на феталния растеж.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за топирамат CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) топирамат, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи топирамат, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се добави предупреждение както следва:

[...]

Жени с детероден потенциал

Топирамат може да причини фетално увреждане и ограничаване на феталния растеж (малки за гестационната си възраст деца и ниско тегло при раждане), когато се прилага при бременна жена. Данните от регистъра Северноамерикански регистър на бременностите при антиепилептични лекарства (North American Antiepileptic Drug pregnancy registry) за монотерапия с топирамат показват приблизително 3-кратно по-висока честота на големи вродени малформации (4,3%) в сравнение с контролна група, която не приема АЕЛ (1,4%). Освен това, данни от други проучвания показват, че, в сравнение с монотерапия, съществува повишен риск от тератогенни ефекти, свързани с употребата на АЕЛ при комбинирана терапия.

Преди започване на лечение с топирамат при жена с детероден потенциал трябва да се извърши тест за бременност и да се препоръча употребата на високо ефективен контрацептивен метод (вж. точка 4.5). Пациентката трябва да бъде напълно информирана за рисковете, свързани с употребата на топирамат по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

- Точка 4.6

[...]

Риск, свързан с топирамат

Топирамат е тератогенен при мишки, плъхове и зайци (вж. точка 5.3). При плъхове топирамат преминава плацентарната бариера.

При хора топирамат преминава през плацентата, като се съобщават подобни концентрации в пъпната връв и майчината кръв.

Клинични данни от регистри на бременностите показват, че при кърмачетата, изложени на монотерапия с топирамат, има:

- Повишен риск от вродени малформации (особено цепка на устната/небцето, хипоспадия и аномалии, засягащи различни системи на организма) след експозиция по време на първия триместър. Данните от Северноамерикански регистър на бременностите при антиепилептични лекарства (North American Antiepileptic Drug pregnancy registry) за монотерапия с топирамат показват приблизително 3-кратно по-висока честота на големи вродени малформации **(4,3%)** в сравнение с контролна група, която не приема АЕЛ **(1,4%)**. Освен това, данни от други проучвания показват, че, в сравнение с монотерапия, съществува повишен риск от тератогенни ефекти, свързани с употребата на АЕЛ при комбинирана терапия. Съобщава се, че рискът е дозозависим; наблюдавани са ефекти при всички дози. При жени, лекувани с топирамат,

които са родили дете с вродена малформация, изглежда има повишен риск от малформации при последващи бременности с експозиция на топирамат.

- По-висока честота на ниско тегло при раждане (< 2500 грама) в сравнение с контролна група.
- Повишена честота на малки за гестационната си възраст деца (SGA; определено като тегло при раждане под 10-ия персентил, коригирано за гестационната им възраст, стратифицирано по пол). Дългосрочните последици от SGA не могат да се определят.

Препоръчва се жените с детероден потенциал да използват високо ефективна контрацепция (виж точка 4.5) и да обсъдят алтернативни терапевтични възможности.

[...]

Кърмене

Проучванията при животни показват, че топирамат се екскретира в млякото. Екскрецията на топирамат в кърмата при хора не е оценявана в контролирани проучвания. Ограничени наблюдения при пациентки предполагат висока степен на екскреция на топирамат в кърмата.

Ефектите, наблюдавани при естествено хранени новородени/кърмачета на лекувани майки, включват диария, сънливост, раздразнителност и недостатъчно наддаване на тегло. Since many medicinal products are excreted into human milk. **Поради това**, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с топирамат, като се вземе предвид ползата от лекарствения продукт за майката (вж. точка 4.4).

- Точка 4.8 (под таблицата)

[...]

Вродени малформации и ограничения на феталния растеж (вж. точка 4.4 и точка 4.6).

Листовка

Текстът трябва да се измени както следва:

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете X

Не приемайте X

- ако сте алергични към топирамат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- за профилактика на мигрена: ако сте бременна или **ако сте възможно да забременеете жена с детероден потенциал, освен ако не не използвате ефективна контрацепция (вижте точка „Бременност и кърмене“ за допълнителна информация).** **Трябва да говорите с Вашия лекар относно най-добрия вид контрацепция, която да използвате, докато приемате X.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете X, ако:

- ...
- **приемате X за лечение на епилепсия и сте бременна или жена с детероден потенциал е възможно да забременеете** (вижте точка „Бременност и кърмене“ за допълнителна информация)

Други лекарства и X

...

По-специално, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате:

- ...

- таблетки за предпазване от забременяване. X може да намали ефективността на таблетките за предпазване от забременяване. **Трябва да говорите с Вашия лекар относно най-добрия вид контрацепция, която да използвате, докато приемате X.**

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Профилактика на мигрена:

X може да увреди плода. Не трябва да използвате X, ако сте бременна. Не трябва да използвате X за профилактика на мигрена, ако сте жена с детероден потенциал, освен ако не използвате ефективна контрацепция. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия вид контрацепция и дали X е подходящ за Вас. Преди началото на лечение с X трябва да се направи тест за бременност.

Лечение на епилепсия:

Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да говорите с Вашия лекар относно други възможни лечения вместо X. Ако се вземе решение да използвате X, трябва да прилагате ефективна контрацепция. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия вид контрацепция, която да използвате, докато приемате X. Преди началото на лечение с X трябва да се направи тест за бременност. Вашият лекар ще обсъди с Вас употребата на контрацептиви, както и дали X е подходящ за Вас.

Говорете с Вашия лекар, ако желаете да забременеете.

Както при другите антиепилептични лекарства, има риск от увреждане на плода, ако X се използва по време на бременност. Уверете се, че сте напълно наясно относно рисковете и ползите от употребата на X за епилепсия по време на бременност.

- **Ако приемате X по време на бременност, при Вашето бебе съществува по-висок риск от врождени дефекти, особено цепка на устната ("заешка уста") и цепка на небцето ("вълча уста"). Новородените момчета може да имат също малформация на пениса (хипоспадия). Тези дефекти могат да се развият рано по време на бременността, дори преди да разберете, че сте бременна.**
- **Ако приемате X по време на бременност, Вашето бебе може да бъде по-малко от очакваното при раждането. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно този риск по време на бременност.**
- **Може да има други лекарства за лечение на Вашето заболяване, при които има по-нисък риск от врождени дефекти.**
- **Кажете веднага на Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате X. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали да продължавате да приемате X, докато сте бременна.**

Не приемайте X за профилактика на мигрена, ако сте бременна или можете да забременеете и не използвате ефективна контрацепция.

Кърмене

Активното вещество в X (топирамат) преминава в кърмата. Ефектите, наблюдавани при кърмени бебета на лекувани майки, включват диария, сънливост, раздразнителност и слабо наддаване на тегло. Поради това, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали да преустановите кърменето или да преустановите лечението с X. Вашият лекар ще вземе предвид ползата от лекарството за майката и риска за бебето.

Майки, които кърмят, докато приемат X, трябва да кажат възможно най-скоро на лекаря, ако забележат някаква необичайна проява при бебето.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	м. септември 2017 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	29 октомври 2017 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	28 декември 2017 г.