

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for topiramat blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Topiramat har en kendt teratogenicitet og føtal toksicitet. I løbet af PSUR-rapporteringsperioden blev et signal "lille i forhold til gestationsalder (SGA)" bekræftet på grundlag af data fra litteraturen. PRAC var enig i, at disse oplysninger, sammenholdt med en øget eksponering for topiramat i løbet af rapporteringsperioden, som omfattede fertile kvinder, berettiger en tilføjelse i pkt. 4.4 i produktinformationen for at forstærke sikkerhedsadvarslerne mod teratogenicitet. For så vidt angår den teratogene risiko, indikerer data publiceret før og under den dækkede PSUR-periode også, at topiramat passerer placenta hos mennesker. Endvidere indikerer data også et muligt forhold mellem dosis og virkning med hensyn til risikoen for misdannelser, og at der er en tendens til højere risiko for misdannelser i efterfølgende graviditeter, der eksponeres for topiramat. I lyset af dette var PRAC enig i, at anbefalingerne for håndtering af eksponering under graviditet skal tilføjes i pkt. 4.6 i produktresuméet. Oplysninger om amning er ligeledes blevet opdateret, så de omfatter tilfælde af lægemiddeleksponering under amning og publikationen fra Westergren et al., 2014. Endelig var PRAC enig i, at der skal tilføjes en note under bivirkningstabellen i pkt. 4.8, så den omfatter de observerede lægemiddelbivirkninger med medfødte misdannelser og væksthæmning hos fostre.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for topiramat er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder topiramat, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende topiramat allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

[...]

Kvinder i den fertile alder

Topiramat kan forårsage fosterskader og væksthæmning hos fostre (lille størrelse i forhold til gestationsalder og lav fødselsvægt), hvis det administreres til en gravid kvinde. Data fra North American Antiepileptic Drug-graviditetsregistret for topiramat monoterapi viste en omkring 3 gange så høj forekomst af alvorlige medfødte misdannelser (4,3 %) sammenlignet med en referencegruppe, der ikke fik antiepileptika (1,4 %). Data fra andre studier peger også på, at der er en øget risiko for teratogen virkning ved brug af antiepileptika i kombinationsterapi sammenlignet med monoterapi.

Inden behandling med topiramat indledes hos en kvinde i den fertile alder, skal der udføres graviditetstest, og kvinden skal rådes til at anvende en yderst effektiv form for kontraception (se pkt. 4.5). Patienten skal informeres fuldt ud om risiciene i forbindelse med brug af topiramat under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).

- Pkt. 4.6

[...]

Risiko relateret til topiramat

Topiramat er vist at være teratogent i mus, rotter og kaniner (se pkt. 5.3). I rotter passerer topiramat placentabarrieren.

Hos mennesker passerer topiramat placenta, og der er indberettet lignende koncentrationer i navlestrengen og moderens blod.

Kliniske data fra graviditetsregistre tyder på, at spædbørn, der er blevet eksponeret for topiramat monoterapi, har:

- en øget risiko for medfødte misdannelser (især læbe-ganespalte, hypospadi og anomalier, der involverer forskellige organsystemer) efter eksponering i første trimester. Data fra North American Antiepileptic Drug-graviditetsregistret for topiramat monoterapi viste en omkring 3 gange så høj ~~mange tilfælde~~ **forekomst** af alvorlige medfødte misdannelser (**4,3 %**) sammenlignet med en referencegruppe, der ikke fik antiepileptika (**1,4 %**). Data fra andre studier peger også på, at der er øget risiko for teratogen virkning ved brug af antiepileptika i kombinationsterapi sammenlignet med monoterapi. **Risikoen er rapporteret som dosisafhængig; virkningerne sås ved alle doser. Hos kvinder, der er behandlet med topiramat og har født et barn med en medfødt misdannelse, synes der at være en øget risiko for misdannelser ved efterfølgende graviditeter efter eksponering for topiramat.**
- en højere prævalens af lav fødselsvægt (< 2500 gram) sammenlignet med en referencegruppe.
- en øget prævalens for lille størrelse i forhold til gestationsalder (SGA, Small for Gestational Age, defineret som en fødselsvægt under den 10. percentil korregeret for gestationsalder og stratificeret efter køn). Konsekvenserne på længere sigt af SGA-resultaterne kunne ikke fastlægges.

Kvinder i den fertile alder bør anvende en meget effektiv form for kontraception (se pkt. 4.5) og overveje andre behandlingsmuligheder.

[...]

Amning

Dyreforsøg har vist, at topiramat udskilles i modermælk. Udskillelsen af topiramat i human modermælk er ikke evalueret i kontrollerede studier. Begrænsede data hos patienter tyder på, at der er en ekstensiv udskillelse af topiramat i modermælk. **De bivirkninger, der er set hos nyfødte/spædbørn født af behandlede mødre, omfatter diarré, døsighed, irritabilitet og utilstrækkelig vægtøgning.** Da mange lægemidler udskilles i modermælken, **Derfor** bør det besluttes, om amningen skal afbrydes eller topiramatbehandlingen seponeres, idet der samtidig skal tages højde for vigtigheden af lægemidlet for moderen (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.8 (under tabel)

[...]

Medfødte misdannelser og fostervæksthæmning (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Indlægsseddel

Teksten skal ændres som følger:

2. Det skal du vide, før du begynder at tage X

Tag ikke X:

- hvis du er allergisk over for topiramat eller et af de øvrige indholdsstoffer i X (angivet i punkt 6).
- til forebyggelse af migræne: hvis du er gravid, eller ~~du er i den fødedygtige alder~~ **hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, medmindre du** og ikke bruger effektiv svangerskabsforebyggelse (se afsnittet "Graviditet og amning" for yderligere information). **Tal med din læge om, hvilken type svangerskabsforebyggelse det er bedst at bruge, mens du tager X.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager X:

- ...
- **hvis du tager X som behandling mod epilepsi, og du er gravid eller er en kvinde i den fødedygtige alder** kan blive gravid (se afsnittet "Graviditet og amning" for yderligere information)

Brug af anden medicin sammen med X

...

Tal med din læge eller med apotekspersonalet, hvis du tager:

- ...
- p-piller. X kan nedsætte virkningen af p-piller. **Tal med din læge om, hvilken type svangerskabsforebyggelse det er bedst at bruge, mens du tager X.**

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Forebyggelse af migræne:

X kan skade et ufødt barn. Du må ikke bruge X, hvis du er gravid. Du må ikke bruge X til forebyggelse af migræne, hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, medmindre du bruger effektiv svangerskabsforebyggelse. Tal med din læge om, hvilken type svangerskabsforebyggelse der er bedst at bruge, og om X er egnet til dig. Inden du påbegynder behandlingen med X, skal du tage en graviditetstest.

Behandling af epilepsi:

Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du tale med din læge om andre behandlingsmuligheder i stedet for X. Hvis der tages en beslutning om at bruge X, skal du bruge effektiv svangerskabsforebyggelse. Tal med din læge om, hvilken type svangerskabsforebyggelse der er bedst at bruge, mens du tager X. Inden du påbegynder behandlingen med X, skal du tage en graviditetstest. Din læge vil tale med dig om brug af svangerskabsforebyggelse og om, hvorvidt X er egnet til dig.

Tal med din læge, hvis du ønsker at blive gravid.

Som med andre antiepileptika er der risiko for fosterskade, hvis X bruges under graviditet. Vær sikker på, at du er helt klar over risici og fordele ved at bruge X mod epilepsi under graviditet.

- Hvis du tager X under graviditet, har dit barn større risiko for misdannelser, især læbespalte (spalte i overlæben) og ganespalte (spalte i ganen). Nyfødte drenge kan også have misdannelser i penis (hypospadi). Disse misdannelser kan udvikles tidligt i graviditeten, endda før du ved, at du er gravid.
- Hvis du tager X under graviditet, kan dit barn være mindre end forventet ved fødslen. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål om denne risiko under graviditet.
- Der kan være anden medicin til behandling af din sygdom, som har lavere risiko for misdannelser.
- Tal straks med din læge, hvis du bliver gravid, mens du tager X. Du og din læge skal beslutte, om du skal fortsætte med at tage X, mens du er gravid.

Du må ikke tage X til forebyggelse af migræne, hvis du er gravid, eller du er i den fødedygtige alder og ikke bruger effektiv svangerskabsforebyggelse.

Amning

Det aktive stof i X (topiramat) udskilles i modermælk. Der er set bivirkninger hos børn, som ammes af mødre, der behandles, herunder diarré, søvnighed, irritabilitet og ringe vægtøgning. Derfor vil din læge tale med dig om, hvorvidt du skal ophøre med at amme eller ophøre med at få behandling med X. Din læge vil tage højde for betydningen af medicinen for moderen og risikoen for barnet.

Hvis du ammer under behandling med X, skal du straks fortælle lægen, hvis dit barn opfører sig unormalt.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	29. oktober 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	28. december 2017