

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την τοπιραμάτη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Η τοπιραμάτη είναι γνωστή ως τερατογόνος και εμβρυοτοξική. Κατά την περίοδο αναφοράς της ΕΠΠΑ, επιβεβαιώθηκε ένα σήμα «μικρό για την ηλικία κύησης (SGA)» με βάση τα στοιχεία της βιβλιογραφίας. Η PRAC συμφώνησε ότι αυτή η πληροφορία συνδυαστικά με αυξημένη έκθεση σε τοπιραμάτη, που αφορούσε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, δικαιολογεί την ανάγκη πρόσθετης διατύπωσης στην παράγραφο 4.4 των πληροφοριών του προϊόντος, ώστε να ενισχυθεί η προειδοποίηση προφύλαξης από τερατογένεση.

Σε σχέση με τον κίνδυνο τερατογένεσης, τα δεδομένα που δημοσιεύθηκαν πριν και κατά τη διάρκεια της περιόδου κάλυψης της ΕΠΠΑ, υποδηλώνουν επίσης ότι η τοπιραμάτη διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα. Επιπροσθέτως, τα δεδομένα δείχνουν επίσης μια πιθανή επίδραση της δόσης όσον αφορά στον κίνδυνο δυσπλασίας και ότι υπάρχει τάση για υψηλότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων δυσπλασιών σε εγκυμοσύνες που εκτίθενται σε τοπιραμάτη. Ενόψει αυτού, η PRAC συμφώνησε να προστεθούν συστάσεις για τη διαχείριση της έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στο τμήμα 4.6 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Επίσης, ενημερώθηκαν οι πληροφορίες σχετικά με τη γαλουχία, ώστε να αντικατοπτρίζουν τις αναφερθείσες περιπτώσεις έκθεσης στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της γαλουχίας και τη δημοσίευση των Westergren et al., 2014. Τέλος, η επιτροπή PRAC συμφώνησε ότι πρέπει να προστεθεί σημείωση στον πίνακα 4.8 των ανεπιθύμητων ενεργειών, ώστε να αντικατοπτρίζει τις παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από συγγενείς δυσπλασίες και περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την τοπιραμάτη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τοπιραμάτη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τοπιραμάτη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί μία προειδοποίηση ως εξής:

[...]

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η τοπιραμάτη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και περιορισμό της ανάπτυξής του (μικρό για την ηλικία κύησης και χαμηλό βάρος γέννησης) όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Τα δεδομένα από το μητρώο κύησης της Βόρειας Αμερικής για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα για τη μονοθεραπεία με τοπιραμάτη κατέδειξαν περίπου τριπλάσιο επιπολασμό των κύριων συγγενών δυσπλασιών (4,3%), σε σύγκριση με ομάδα αναφοράς η οποία δεν έλαβε ΑΕΦ (1,4%). Επιπλέον, δεδομένα από άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τερατογόνων επιδράσεων, οι οποίες σχετίζονται με τη χρήση ΑΕΦ σε συνδυαστική θεραπεία.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοπιραμάτη σε γυναίκα που βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος εγκυμοσύνης και να συνιστάται μια ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (βλ. Παράγραφο 4.5). Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται πλήρως για τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.6).

- Παράγραφος 4.6

[...]

Κίνδυνος σχετιζόμενος με την τοπιραμάτη

Η τοπιραμάτη ήταν τερατογόνος σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια (βλέπε παράγραφο 5.3). Στους αρουραίους, η τοπιραμάτη διαπερνά το φράγμα του πλακούντα.

Στους ανθρώπους, η τοπιραμάτη διαπερνά τον πλακούντα και παρόμοιες συγκεντρώσεις έχουν αναφερθεί στον ομφάλιο λώρο και στο μητρικό αίμα.

Κλινικά δεδομένα από μητρώα κύησης υποδεικνύουν ότι βρέφη που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με τοπιραμάτη έχουν:

- Αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς δυσπλασίες (συγκεκριμένα λαγώχειλος/λυκόστομα, υποσπαδίας και ανωμαλίες στις οποίες εμπλέκονται διάφορα συστήματα του σώματος) μετά την έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Τα δεδομένα από το μητρώο κύησης της Βόρειας Αμερικής για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα για τη μονοθεραπεία με τοπιραμάτη κατέδειξαν περίπου τριπλάσιο επιπολασμό των κύριων συγγενών δυσπλασιών (4,3%) 3 φορές υψηλότερη επίπτωση σε κύριες συγγενείς δυσπλασίες, σε σύγκριση με ομάδα αναφοράς η οποία δεν έλαβε AEDs (1,4%). Επιπλέον, δεδομένα από άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τερατογόνων επιδράσεων, οι οποίες σχετίζονται με τη χρήση AEDs σε συνδυαστική θεραπεία. Έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος είναι δόσοεξαρτώμενος. Παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε όλες τις δόσεις. Στις γυναίκες που έλαβαν τοπιραμάτη και οι

οποίες είχαν παιδί με συγγενή δυσπλασία, φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος δυσπλασιών σε μεταγενέστερες εγκυμοσύνες όταν εκτίθενται σε τοπιραμάτη.

- Μία αυξημένη επικράτηση νεογνών χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση (< 2.500 γραμμάρια) συγκριτικά με μία ομάδα αναφοράς.
- Αύξηση του επιπολασμού των μικρών σε σχέση με την ηλικία κύησης (SGA, που ορίζεται ως το βάρος γέννησης κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο διορθωμένο σε σχέση με την ηλικία κύησης τους, διαστρωματοποιημένο ανά φύλο). Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες των SGA ευρημάτων, δεν μπορούν να προσδιοριστούν.

~~Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συνιστάται η χρήση άκρως αποτελεσματικής αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.5) και να λαμβάνονται υπόψη οι εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.~~

[...]

Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έκκριση της τοπιραμάτης στο γάλα. Η έκκριση της τοπιραμάτης στο ανθρώπινο γάλα δεν έχει αξιολογηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες. Περιορισμένες παρατηρήσεις σε ασθενείς υποδεικνύουν εκτενή έκκριση της τοπιραμάτης στο μητρικό γάλα. **Οι επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί σε νεογνά/βρέφη τα οποία θηλάζουν μητέρες υπό αγωγή περιλαμβάνουν διάρροια, υπνηλία, ευερεθιστότητα και ανεπαρκή αύξηση βάρους.** Δεδομένου ότι πολλά φαρμακευτικά προϊόντα εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως, πρέπει να παρθεί απόφαση για τη συνέχιση ή μη του θηλασμού ή για τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με τοπιραμάτη λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος για τη μητέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

- Παράγραφος 4.8 (κάτω από τον πίνακα)

[...]

Συγγενείς δυσπλασίες και περιορισμοί ανάπτυξης του εμβρύου (βλ. Παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.6).

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Το κείμενο πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X

Μην πάρετε το X

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τοπιραμάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- για την πρόληψη της ημικρανίας εάν είστε έγκυος ή **γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος αλλά δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη** (βλέπε παράγραφο «κύηση και θηλασμός» για περαιτέρω πληροφορίες). **Θα πρέπει να μιλήσετε με το γιατρό σας για την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιήσετε ενώ παίρνετε το X.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το X εάν:

-
- **παίρνετε X για τη θεραπεία της επιληψίας και εάν είστε έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία μπορείτε να μείνετε έγκυος** (βλέπε παράγραφο «κύηση και θηλασμός» για περαιτέρω πληροφορίες)

Άλλα φάρμακα και X

...

Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε:

- ...
- αντισυλληπτικά χάπια. Το X μπορεί να καταστήσει τα αντισυλληπτικά σας χάπια λιγότερο αποτελεσματικά. **Θα πρέπει να μιλήσετε με το γιατρό σας για την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιήσετε ενώ παίρνετε το X.**

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Πρόληψη ημικρανίας:

Το X μπορεί να βλάψει ένα αγέννητο μωρό. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το X εάν είστε έγκυος. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το X για την πρόληψη της ημικρανίας εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός αν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη. Συζητήστε με το γιατρό σας για το καλύτερο είδος αντισύλληψης και εάν το X είναι κατάλληλο για εσάς. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με X πρέπει να γίνει έλεγχος εγκυμοσύνης.

Θεραπεία της επιληψίας:

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να μιλήσετε με το γιατρό σας σχετικά με άλλες πιθανές θεραπείες αντί για το X. Εάν αποφασίσετε να χρησιμοποιήσετε το X, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματική αντισύλληψη. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιήσετε ενώ παίρνετε το X. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με X πρέπει να γίνει έλεγχος εγκυμοσύνης.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τη χρήση αντισυλληπτικών καθώς και εάν το X είναι κατάλληλο για εσάς.

Συζητήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε να μείνετε έγκυος.

Όπως και με άλλα αντι-επιληπτικά φάρμακα, υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στο αγέννητο παιδί αν το X χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Βεβαιωθείτε ότι σας είναι σαφείς οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη χρήση του X για την επιληψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

- **Εάν πάρετε X κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μωρό σας έχει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών, συγκεκριμένα, λαγόχειλο (σχίσσιμο στο άνω χείλος) και λυκόστομα (σχίσσιμο στον ουρανίσκο). Τα νεογνήνητα αγόρια ενδέχεται, επίσης, να αναπτύξουν μία δυσπλασία στο πέος (υποσπαδία). Αυτές οι ανωμαλίες ενδέχεται να ξεκινήσουν νωρίς στην εγκυμοσύνη, ακόμα και πριν μάθετε ότι είστε έγκυος.**
- **Εάν πάρετε το X κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το μωρό σας ενδέχεται να είναι μικρότερο από το αναμενόμενο κατά τη γέννηση. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με αυτό τον κίνδυνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.**
- **Ενδέχεται να υπάρχουν άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της πάθησής σας, τα οποία έχουν λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών.**
- **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το X. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα συνεχίσετε να παίρνετε το X ενώ είστε έγκυος.**

Δεν πρέπει να πάρετε το X για την πρόληψη της ημικρανίας εάν είστε έγκυος ή μπορείτε να μείνετε έγκυος και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη.

Θηλασμός

Η δραστική ουσία του X (τοπιραμάτη) απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στα μωρά, τα οποία θηλάζουν μητέρες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, που περιλαμβάνουν διάρροια, αίσθημα υπνηλίας, αίσθημα ευερεθιστότητας και χαμηλή αύξηση βάρους. Συνεπώς, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το αν θα αποφύγετε το θηλασμό ή αν θα αποφύγετε τη θεραπεία με το X. Ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη τη σημασία του φαρμάκου για τη μητέρα και τον κίνδυνο για το μωρό.

Οι μητέρες που θηλάζουν ενώ λαμβάνουν το X πρέπει να ενημερώνουν τον γιατρό το συντομότερο δυνατό αν το βρέφος εμφανίζει οτιδήποτε ασυνήθιστο.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Σεπτεμβρίου 2017
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	29 Οκτωβρίου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	28 Δεκεμβρίου 2017