

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para topiramato, las conclusiones científicas son las siguientes:

Se sabe que topiramato es teratogénico y fetotóxico. Durante el período de notificación del IPS, una señal de “pequeño para la edad gestacional (PEG)” fue confirmada en base a los datos de literatura. El PRAC acordó que esta información relacionada con una mayor exposición de topiramato durante el período de notificación incluyendo a mujeres en edad fértil, justifica la necesidad de añadir información adicional en la sección 4.4 de la información del producto para reforzar las advertencias y precauciones acerca de la teratogenicidad.

En relación con el riesgo teratogénico, los datos publicados antes y durante el período cubierto por el IPS sugieren también que topiramato atraviesa la placenta humana. Además, los datos también indican una posible relación dosis-efecto asociada al riesgo de malformaciones y que existe una tendencia hacia un mayor riesgo de malformaciones recurrentes en embarazos expuestos a topiramato. Por ello, el PRAC ha acordado que se añadan recomendaciones para el manejo de la exposición durante el embarazo en la sección 4.6 de la ficha técnica del medicamento. La información sobre la lactancia también ha sido actualizada para reflejar los casos reportados de exposición al medicamento durante la lactancia y la publicación de Westergren et al., 2014.

Por último, el PRAC acordó que se debe añadir una nota debajo de la tabla de reacciones adversas en la sección 4.8 para reflejar las reacciones adversas medicamentosas observadas de malformaciones congénitas y la restricción del crecimiento fetal.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para topiramato, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) topiramato no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen topiramato y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe añadir la siguiente advertencia:

[...]

Mujeres en edad fértil

El topiramato puede causar daño fetal y restricción en el crecimiento fetal (pequeño para la edad gestacional y bajo peso al nacer) cuando se administra a una mujer embarazada. Los datos del registro de embarazos en el North American Antiepileptic Drug con topiramato en monoterapia mostraron una prevalencia aproximadamente 3 veces superior de malformaciones congénitas significativas (4,3%), en comparación con un grupo de referencia que no tomaba FAEs (1,4%). Además, los datos de otros estudios indican que, en comparación con la monoterapia, existe un mayor riesgo de efectos teratogénicos asociados con el uso de FAEs en terapia combinada.

Antes de iniciar el tratamiento con topiramato en mujeres en edad fértil, se deben realizar pruebas de embarazo y se recomienda que utilicen medidas anticonceptivas altamente eficaces (ver sección 4.5). El paciente debe estar plenamente informado de los riesgos asociados con el uso de topiramato durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 4.6).

- Sección 4.6

[...]

Riesgo relacionado con topiramato

Topiramato fue teratogénico en ratones, ratas y conejos (ver sección 5.3). En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

En humanos, el topiramato atraviesa la placenta y se han descrito concentraciones similares en el cordón umbilical y en la sangre materna.

Los datos clínicos de los registros de embarazo indican que los recién nacidos expuestos a topiramato en monoterapia tienen:

- Un incremento del riesgo de malformaciones congénitas (especialmente labio leporino o hendidura del paladar, hipospadias, y anomalías incluyendo varios sistemas del organismo) tras la exposición durante el primer trimestre. Los datos del registro de embarazos en el North American Antiepileptic Drug con topiramato en monoterapia mostraron una ~~incidencia~~ **prevalencia** aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones congénitas significativas **(4,3%)** en comparación con un grupo de referencia que no tomaba FAEs **(1,4%)**. Además, los datos de otros estudios indican que, comparado con monoterapia, puede haber un aumento del riesgo de efectos teratogénicos asociados con la utilización de FAEs en terapia combinada. **Se ha notificado que el riesgo es dependiente de la dosis; se observaron efectos en todas las dosis. En mujeres tratadas con topiramato que han tenido un hijo con una malformación congénita, parece ser que hay un mayor riesgo de malformaciones en embarazos posteriores cuando se exponen a topiramato.**

- Una prevalencia más alta de bajo peso al nacer (<2500 gramos) en comparación con el grupo de referencia.
- Un aumento de la prevalencia de ser pequeño para su edad gestacional (PEG, definido como peso al nacer por debajo del percentil 10 corregido para su edad gestacional, estratificado por sexo). No se pueden determinar las consecuencias a largo plazo de los hallazgos de PEG.

~~Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen medidas anticonceptivas altamente eficaces (ver sección 4.5) y consideren opciones terapéuticas alternativas.~~

[...]

Lactancia

Estudios en animales han mostrado que topiramato se excreta en la leche. La eliminación de topiramato en la leche materna no ha sido evaluada en estudios controlados. Observaciones limitadas en pacientes sugieren que topiramato se elimina de forma importante a través de la leche materna. **Los efectos que se han observado en recién nacidos lactantes / niños lactantes de madres tratadas incluyen diarrea, somnolencia, irritabilidad y aumento de peso inadecuado.** ~~Debido a que muchos medicamentos son eliminados por la leche materna,~~ **Por lo tanto,** se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con topiramato tras considerar la importancia del medicamento para la madre (ver sección 4.4).

- Sección 4.8 (debajo de la tabla)

[...]

Malformaciones congénitas y restricciones en el crecimiento fetal (ver las secciones 4.4 y 4.6).

Prospecto

El texto debe ser modificado tal y como sigue:

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

No tome X

- si es alérgico al topiramato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- en la prevención de la migraña si está embarazada o ~~puede quedarse embarazada~~ **si es una mujer en edad fértil a no ser que esté y no está usando un anticonceptivo eficaz (para más información ver sección “embarazo y lactancia”). Debe hablar con su médico acerca del mejor tipo de anticonceptivo a usar mientras esté tomando X.**

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con X, consulte a su médico o farmacéutico si:

- ...
- **si está tomando X para tratar la epilepsia y** está embarazada o **es una mujer en edad fértil pudiera estarlo** (para más información ver sección “embarazo y lactancia”)

Uso de X con otros medicamentos

...

Especialmente informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- ...
- píldoras anticonceptivas. X puede hacer que disminuya la eficacia de la píldora anticonceptiva que esté tomando. **Debe hablar con su médico sobre el mejor tipo de anticonceptivo a usar mientras esté tomando X.**

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Prevención de la migraña:

X puede dañar al feto. No debe usar X si está embarazada. No debe usar X para la prevención de la migraña si es una mujer en edad fértil, a no ser que esté usando un anticonceptivo eficaz. Hable con su médico sobre el mejor tipo de anticonceptivo y si X es adecuado para usted. Antes del inicio del tratamiento con X se debe realizar una prueba de embarazo.

Tratamiento de la epilepsia:

Si usted es una mujer en edad fértil, debe hablar con su médico acerca de otros posibles tratamientos en lugar de X. Si se decide usar X, debe usar un método anticonceptivo eficaz. Hable con su médico sobre el mejor tipo de anticonceptivo a usar mientras esté tomando X. Antes del inicio del tratamiento con X, se debe realizar una prueba de embarazo. Su médico analizará con usted la utilización de métodos anticonceptivos, además de analizar si X es adecuado para usted.

Hable con su médico si desea quedarse embarazada.

Como cualquier otro medicamento antiepiléptico, hay un riesgo de que se produzcan daños al feto si se utiliza X durante el embarazo. Asegúrese de tener muy claros los riesgos y los beneficios de utilizar X para la epilepsia durante el embarazo.

- **Si usted toma X durante el embarazo, su bebé tiene un mayor riesgo de daños al nacer, en particular, labio leporino (fisura en el labio superior) y paladar leporino (fisura en el techo de la boca). Los recién nacidos con sexo masculino también pueden tener una malformación en el pene (hipospadia). Estos defectos se pueden desarrollar al inicio del embarazo, incluso antes de saber que está embarazada.**
- **Si usted toma X durante el embarazo, su bebé puede ser más pequeño de lo esperado al nacer. Hable con su médico si tiene preguntas sobre este riesgo durante el embarazo.**
- **Puede haber otros medicamentos para tratar su enfermedad que tienen un menor riesgo de defectos al nacer.**
- **Informe de inmediato a su médico si se queda embarazada mientras toma X. Usted y su médico deben decidir si continúa tomando X durante el embarazo.**

No debe tomar X para la prevención de la migraña si está embarazada o puede quedarse embarazada y no está usando un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

El principio activo de X (topiramato) pasa a la leche materna. Se han observado efectos en bebés lactantes de madres tratadas, incluyendo diarrea, sensación de sueño, sensación de irritabilidad y bajo aumento de peso. Por lo tanto, su médico discutirá con usted si interrumpe la lactancia o si debe interrumpir el tratamiento con X. Su médico tendrá en cuenta la importancia de los beneficios para la madre y el riesgo para el bebé.

Las madres en período de lactancia que estén tomando X deben informar a su médico tan pronto como sea posible si el bebé experimenta algo inusual.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de Septiembre 2017
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	29 Octubre 2017
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	28 Diciembre 2017