

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet topiramaadi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Topiramaat on teadaolevalt teratogeenne ja lootetoksiline. Kõnealuse ohutusaruande perioodil leidis kirjandusallikate alusel kinnitust ohusignaal üsasisese kasvupeetuse (SGA, *small for gestational age*) kohta. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et ülaltoodu koos asjaoluga, et ohutusaruande perioodil suurenes topiramaadi kasutamine rasestumisvõimeliste naiste seas, õigustab ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.4 muutmist, et rõhutada hoiatust ravimi teratogeensuse kohta.

Lisaks viitavad käesoleva perioodilise ohutusaruande perioodil ja enne seda avaldatud andmed võimalusele, et topiramaat läbib inimese platsentaarbarjääri. Veelgi enam, need andmed viitavad ka võimalikule annusest sõltuvale seosele väärengute riskiga ning esineb suundumus kõrgemale riskile väärengute kordumiseks topiramaadi kasutamisel raseduse ajal. Selle teabe alusel on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.6 tuleb lisada soovitusel ravimi kasutamise kohta raseduse ajal. Samuti on uuendatud teavet ravimi kasutamise kohta imetamise ajal, et see kajastaks imetamise ajal ravimiga kokkupuutumise juhtusid ja avaldatud kirjandusallikat (Westergren et al., 2014).

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on seisukohal, et kõrvaltoimete lõiku 4.8 tuleb lisada märkus, mis peegeldaks ravimi kõrvaltoimena registreeritud kaasasündinud väärenguid ja loote kasvupeetust.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Topiramaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et topiramaati sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele topiramaati sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

[...]

Rasestumisvõimelised naised

Topiramaat võib põhjustada lootekahjustusi ja loote kasvupeetust (üsisisene kasvupeetus ja madal sünnikaal), kui seda manustatakse raseduse ajal. Põhja-Ameerika epilepsiavastaste ravimite rasedusregistri andmetest topiramaadi monoterapiaga kohta selgus, et suurte kaasasündinud väärarengute levimus (4,3%) oli ligikaudu 3 korda suurem võrreldes kontrollgrupiga, millesse kuulunud patsiendid ei võtnud epilepsiavastaseid ravimeid (1,4%). Lisaks näitavad teiste uuringute andmed, et võrreldes monoterapiaga suureneb epilepsiavastaste ravimite kombineeritud ravi kasutamisel teratogeensete toimete risk.

Enne kui alustada ravi topiramaadiga rasestumisvõimelistel naistel, tuleb teha rasedustest ja soovitada ülitõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.5). Patsienti tuleb täielikult teavitada riskidest, mis on seotud topiramaadi kasutamisega raseduse ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

- Lõik 4.6

[...]

Topiramaadiga seotud risk

Topiramaat oli hiirtele, rottidele ja küülikutele teratogeenne (vt lõik 5.3). Rottidel läbib topiramaat platsentaarbarjääri.

Topiramaat läbib inimese platsentaarbarjääri ja nabaväädiveres on registreeritud samaväärsed kontsentratsioonid nagu ema veres.

Rasedusregistrите kliinilised andmed viitavad, et imikutel, kes olid eksponeeritud topiramaadi monoterapiale:

- on suurem risk kaasasündinud väärarengute (eeskätt huule-/suulaelõhe, hüpospaadiad ja erinevate kehapiirkondade anomaaliad) tekkeks pärast ravimi kasutamist raseduse esimese trimestri jooksul. Põhja-Ameerika epilepsiavastaste ravimite rasedusregistri andmetest topiramaadi monoterapiaga kohta selgus, et suurte kaasasündinud väärarengute ~~esinemissagedus~~ levimus (4,3%) oli ligikaudu 3 korda suurem võrreldes kontrollgrupiga, millesse kuulunud patsiendid ei võtnud epilepsiavastaseid ravimeid (1,4%). Lisaks näitavad teiste uuringute andmed, et võrreldes monoterapiaga suureneb epilepsiavastaste ravimite kombineeritud ravi kasutamisel teratogeensete toimete risk. On teatatud, et see risk on annusest sõltuv; ravimi toimeid on täheldatud kõigi annuste puhul. Topiramaadiga ravitud naistel, kelle lapsel on kaasasündinud väärareng, on ilmselt suurenenud risk väärarengute tekkeks järgmiste raseduste ajal, kui nad kasutavad topiramaati.
- esineb kontrollgrupiga võrreldes sagedamini madalat sünnikaalu (<2500 grammi)

- esineb sagedamini üsisisest kasvupeetust (SGA, *small for gestational age*; defineeritud kui sünnikaal, mis pärast korrigeerimist gestatsioonivanusele ja stratifitseerimist soo järgi jääb allapoole 10. protsentiili). Uuringutulemuste põhjal ei saanud SGA kaugtagajärgi hinnata.

Fertiilses eas naistel on soovitatav kasutada üliefektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.5) ja kaaluda teisi ravivõimalusi.

[...]

Imetamine

Loomkatsetes on näidatud, et topiramaat eritub piima. Topiramaadi eritumist inimese rinnapiima ei ole kontrollitud uuringutes hinnatud. Piiratud tähelepanekud patsientidel viitavad topiramaadi ulatuslikule eritumisele rinnapiima. **Ravi saanud emade rinnaga toidetud vastsündinutel/imikutel täheldatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus, uimasus, ärrituvus ja ebapiisav kaaluiv.** Kuna paljud ravimid erituvad inimese rinnapiima, **Seetõttu** tuleb langetada otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/hoiduda topiramaatravist, võttes arvesse ravimi tähtsust emale (vt lõik 4.4).

- Lõik 4.8 (tabeli all)

[...]

Kaasasündinud väärarengud ja loote kasvupeetus (vt lõik 4.4 ja lõik 4.6).

Pakendi infoleht

Teksti tuleb muuta järgmiselt:

2. Mida on vaja teada enne X võtmist

Ärge võtke X

- kui olete topiramaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- migreeni vältimiseks, kui te olete rase või **kui olete rasestumisvõimeline naine, välja arvatud juhul kui te kasutate** võite rasestuda, kuid ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lisainformatsiooni lõigust „Rasedus ja imetamine“). **Te peate arutama oma arstiga, milline on parim rasestumisvastane vahend kasutamiseks X võtmise ajal.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne X võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- ...
- **kui te võtate X epilepsia raviks ja** te olete rase või **rasestumisvõimeline naine** kui võite rasestuda (lisainfot vt lõigust „Rasedus ja imetamine“)

Muud ravimid ja X

...

Kindlasti tuleb oma arstile või apteekrile öelda, kui te võtate:

- ...
- rasestumisvastaseid tablette. X võib teie rasestumisvastase ravimi toimet nõrgendada. **Te peate arutama oma arstiga, milline on parim rasestumisvastane vahend kasutamiseks X võtmise ajal.**

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Migreeni ennetamine:

X võib kahjustada sündimata last. Te ei tohi kasutada X, kui olete rase. Te ei tohi kasutada X migreeni ennetamiseks, kui te olete rasedumisvõimeline naine, välja arvatud juhul kui te kasutate efektiivset rasedumisvastast meetodit. Arutage oma arstiga, milline on parim rasedumisvastane meetod ja kas X sobib teile. Enne ravi alustamist X'ga tuleb teha rasedustest.

Epilepsia ravi:

Kui olete rasedumisvõimeline naine, siis peate rääkima oma arstiga teistest ravivõimalustest X asemel. Kui raviks on valitud X, siis peate kasutama efektiivset rasedumisvastast meetodit. Arutage oma arstiga, milline on parim rasedumisvastane vahend kasutamiseks X võtmise ajal. Enne ravi alustamist X'ga tuleb teha rasedustest. Teie arst räägib teiega rasedumisvastaste vahendite kasutamisest ning arutleb, kas X sobib teile.

Rääkige oma arstile, kui te soovite raseduda.

Nagu ka teiste epilepsiavastaste ravimite puhul, on oht, et X kasutamine raseduse ajal võib sündimata last kahjustada. Tehke kindlaks, et te olete täpselt aru saanud X raseduseaegse kasutamise ohtudest ja kasudest epilepsia korral.

- Kui te võtate X raseduse ajal, siis on teie lapsel suurem risk sünnidefektide, eeskätt huulelõhe (kokkukasvamata ülahuul) ja suulaelõhe (kokkukasvamata suulagi) tekkeks. Vastsündinud poistel võib esineda ka peenise väärareng (hüpospaadia). Need defektid võivad kujuneda välja raseduse alguses, kui te isegi ei pruugi veel teada, et olete rase.
- Kui te võtate X raseduse ajal, siis võib teie laps sündides olla oodatust väiksem. Rääkige oma arstiga, kui teil on küsimusi selle rasedusriski kohta.
- Võimalik, et teie haiguse raviks saab kasutada teisi ravimeid, mille puhul risk sünnidefektide tekkeks on väiksem.
- Rääkige kohe oma arstile, kui te rasedute X võtmise ajal. Te peate koos arstiga otsustama, kas jätkata X võtmist raseduse ajal.

Te ei tohi X kasutada migreeni ennetamiseks, kui te olete rase või võite raseduda ega kasuta tõhusat rasedumisvastast meetodit.

Imetamine

X toimeaine (topiramaat) eritub rinnapiima. Ravi saanud emade rinnaga toidetud lastel on esinenud selliseid kõrvaltoimeid nagu kõhulahtisus, unisuse tunne, ärrituvus ja ebapiisav kaaluühe. Seetõttu arutab arst teiega, kas te peate loobuma lapse rinnaga toitmise või peate loobuma ravist X'ga. Teie arst võtab arvesse ravimi tähtsust emale ja riske lapsele.

Emad, kes toidavad X võtmise ajal last rinnaga, peavad arstile otsekohe teatama, kui lapsel tekivad mingid ebaharilikud nähud.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek septembris 2017
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	29. oktoober 2017
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	28. detsember 2017