

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt topiramaattia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Topiramaatin tiedetään olevan teratogeeninen ja sikiötoksinen. Määräaikaisen turvallisuusraportin raportointijakson aikana varmistui kirjallisuustietojen perusteella signaali ”pienikokoisuus raskauden kestoon nähden”. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea oli yhtä mieltä siitä, että tämä tieto yhdessä sen tiedon kanssa, että naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, altistuminen topiramaatille lisääntyi raportointijakson aikana, on peruste varoituksen lisäämiselle valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4, jotta varoituksia teratogeenisuuden edellyttämistä varotoimista tehostetaan. Teratogeenisuusriskin osalta myös ennen kyseisen määräaikaisen turvallisuusraportin kattamaa jaksoa ja sen aikana julkaistut tiedot viittaavat siihen, että topiramaatti läpäisee ihmisen istukan. Tiedot osoittavat lisäksi epämuodostumien riskiä koskevan mahdollisen annos-vaikutussuhteen ja sen, että topiramaatille altistuneisiin peräkkäisiin raskauksiin liittyy yleensä yhä suurempi epämuodostumien riski. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea oli tämän perusteella yhtä mieltä siitä, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.6 lisätään suositukset altistuksen hallinnasta raskauden aikana. Imetystä koskeviin tietoihin on myös päivitetty imetyksen aikaista lääkealtistusta koskevien raportoitujen tapausten ja Westergren ym.:n vuoden 2014 julkaisun tiedot. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea lopuksi hyväksyi, että kohdan 4.8 haittavaikutustaulukon alle lisätään maininta synnynnäisiä epämuodostumia ja sikiön kasvun hidastumista koskevista havaituista haittavaikutuksista.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Topiramaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että topiramaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin topiramaattia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus pitää lisätä:

[...]

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskaana olevalle naiselle annettu topiramaatti voi vahingoittaa sikiötä ja hidastaa sikiön kasvua (pienikokoisuus raskauden keston nähden ja alhainen syntymäpaino). Pohjois-Amerikan epilepsialääkkeitä koskevan raskausrekisterin (North American Antiepileptic Drug, NAAED) aineisto osoitti merkittävimpien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden olevan noin kolminkertainen topiramaattimonoterapiaryhmällä (4,3 %) verrattuna ilman epilepsialääkitystä olleeseen verrokkiryhmään (1,4 %). Lisäksi muista tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että epilepsialääkkeiden yhdistelmäkäyttöön liittyy monoterapiaan verrattuna suurempi teratogeenisten vaikutusten riski.

Ennen kuin nainen, joka voi tulla raskaaksi, aloittaa topiramaattihoidon, hänelle on tehtävä raskaustesti ja häntä on kehoitettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.5). Potilaalle on kerrottava tarkoin raskauden aikaiseen topiramaattihoitoon liittyvistä riskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

- Kohta 4.6

[...]

Topiramaattiin liittyvä riski

Topiramaatti oli teratogeeninen hiirillä, rotilla ja kaniineilla (ks. kohta 5.3). Rotilla topiramaatti läpäisee istukan.

Ihmisellä topiramaatti läpäisee istukan, ja napanuorassa ja äidin veressä on raportoitu samankaltaisia pitoisuuksia.

Raskausrekistereistä saadut kliiniset tiedot osoittavat, että topiramaattimonoterapialle altistuneilla vastasyntyneillä on

- suurentunut synnynnäisten epämuodostumien riski, etenkin huuli-suulakihalkion, hypospadian ja useiden muiden elinjärjestelmien poikkeavuuksien esiintyvyydelle, ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen altistumisen jälkeen. Pohjois-Amerikan epilepsialääkkeitä koskevan raskausrekisterin (North American Antiepileptic Drug, NAAED) aineisto osoitti merkittävimpien synnynnäisten epämuodostumien ilmaantuvuuden esiintyvyyden olevan kolminkertainen topiramaattimonoterapiaryhmällä **(4,3 %)** ilman epilepsialääkitystä olleeseen verrokkiryhmään **(1,4 %)** nähden. Lisäksi muista tutkimuksista saadut tiedot osoittivat, että epilepsialääkkeiden yhdistelmäkäyttöön liittyy monoterapiaan verrattuna suurempi teratogeenisten vaikutusten riski. **Riskin on raportoitu olevan annosriippuvainen; vaikutuksia havaittiin kaikilla annoksilla. Jos topiramaattihoitoa saavan naisen lapsella on jokin synnynnäinen epämuodostuma, epämuodostumien riski vaikuttaa olevan seuraavien topiramaatille altistuneiden raskauksien yhteydessä suurempi.**
- yleisemmin alhainen syntymäpaino (< 2500 grammaa) verrokkiryhmään verrattuna

- yleisemmin pienikokoisuutta raskauden kestoon nähden (pienikokoisuudeksi raskauden kestoon nähden määritellään sukupuolen mukaan ositettu syntymäpaino, joka on alle gestaatioiällä korjatun 10. persentiilin). Pienikokoisuudesta raskauden kestoon nähden aiheutuneita pitkäaikaisseurauksia ei pystytty selvittämään.

~~Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.5) ja muita hoitovaihtoehtoja on harkittava.~~

[...]

Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että topiramaatti erittyy rintamaitoon. Topiramaatin erittymistä ihmisen äidinmaitoon ei ole arvioitu kontrolloiduissa tutkimuksissa. Yksittäiset havainnot potilailla viittaavat siihen, että topiramaattia erittyy ihmisellä äidinmaitoon runsaasti. **Hoitoa saavien äitien rintaruokituilla vastasyntyneillä/imeväisikäisillä havaittuja vaikutuksia ovat olleet mm. ripuli, uneliaisuus, ärtyisyys ja riittämätön painonkehitys.** Koska monet lääkkeet erittyvät ihmisellä äidinmaitoon, **Sen vuoksi** on harkittava siirretäänkö imetyksen aloittamista vai keskeytetäänkö topiramaattihoito/pidättäydytäänkö topiramaattihoidosta, ottaen huomioon lääkityksen tärkeys äidille (ks. kohta 4.4).

- Kohta 4.8 (taulukon alapuolella)

[...]

Synnynnäiset epämuodostumat ja sikiön kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.6).

Pakkausseloste

Tekstiä pitää muuttaa seuraavasti:

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Älä ota X:ää

- jos olet allerginen topiramaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- migreenin estohoitoon, jos olet raskaana tai **jos olet voit tulla raskaaksi nainen, joka voi tulla raskaaksi, jollet etkä käytäkätä** tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää (ks. lisätietoja kohdasta Raskaus ja imetys). **Kysy lääkäriltä neuvoa, mikä on paras ehkäisymenetelmä X-hoidon aikana.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat X:ää:

- ...
- jos **käytät X:ää epilepsian hoitoon ja olet raskaana tai olet nainen, joka voi tulla raskaaksi** saatat tulla raskaaksi (ks. lisätietoja kohdasta Raskaus ja imetys).

Muut lääkevalmisteet ja X

...

On erityisen tärkeää keskustella lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät jotain seuraavista lääkkeitä:

- ...
- ehkäisypillerit. X voi heikentää ehkäisypillereiden tehoa. **Kysy lääkäriltä neuvoa, mikä on paras ehkäisymenetelmä X-hoidon aikana.**

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Migreenin estohoito:

X voi vahingoittaa sikiötä. Jos olet raskaana, et saa käyttää X:ää. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, et saa käyttää X:ää migreenin estohoitoon, jollet käytä tehokasta ehkäisyä. Kysy lääkäriltä neuvoa, mikä on paras ehkäisymenetelmä ja sopiiko X-hoito sinulle. Ennen X-hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti.

Epilepsian hoito:

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on keskusteltava lääkärin kanssa muista hoitovaihtoehtoista X-hoidon sijaan. Jos X-hoitoon päädytään, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Kysy lääkäriltä neuvoa, mikä on paras ehkäisymenetelmä X-hoidon aikana. Ennen X-hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti. Lääkäri keskustelee kanssasi ehkäisyn käytöstä sekä siitä, sopiiko X-hoito sinulle.

Jos haluat tulla raskaaksi, käänny lääkärin puoleen.

Kuten muutkin epilepsialääkkeet, X:n käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle. Varmista, että ymmärrät varmasti X:n käyttöön epilepsian hoitoon raskauden aikana liittyvät vaarat ja hyödyt.

- **Jos käytät X:ää raskauden aikana, vauvalla on tavanomaista suurempi synnynnäisten epämuodostumien, etenkin huulihalkion (ylähuulen halkion) ja suulakihalkion (suuontelon yläosan halkio), riski. Vastasyntyneillä pojilla saattaa olla myös siittimen epämuodostuma (hypospadia). Tällaiset epämuodostumat voivat kehittyä raskauden alkuvaiheessa jo ennen kuin tiedät, että olet raskaana.**
- **Jos otat X:ää raskauden aikana, vauvasi saattaa olla syntyessään oletettua pienempi. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää tästä raskauden aikaisesta riskistä.**
- **Sairautesi hoitoon voi olla muita lääkkeitä, joihin liittyvä synnynnäisten epämuodostumien riski on pienempi.**
- **Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi X-hoidon aikana. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, jatkatko X-hoitoa raskauden aikana.**

Älä käytä X:ää migreenin estohoitoon, jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää.

Imetys

X:n vaikuttava aine (topiramaatti) erittyy rintamaitoon. X-hoitoa käyttäneiden äitien imettämällä vauvoilla havaittuja vaikutuksia ovat olleet mm. ripuli, uneliaisuus, ärtyisyys ja huono painonkehitys. Lääkäri keskustelee siksi kanssasi siitä, oletko imettämättä lastasi vai oletko käyttämättä X-hoitoa. Lääkäri ottaa huomioon lääkkeen tärkeyden äidille ja lääkkeestä lapselle aiheutuvan riskin.

X:n käytön aikana imettävien äitien tulee kertoa lääkärille mahdollisimman pian, jos lapsella ilmenee mitä tahansa tavallisesta poikkeavaa.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuu 2017
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	29. lokakuuta 2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	28. joulukuuta 2017