

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a topiramátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetése az alábbiak:

A topiramát közismerten teratogén és foetotoxicus. A PSUR jelentési időszaka alatt az irodalmi adatok alapján „a gesztációs kornak megfelelőnél kisebb” biztonságossági szignált igazoltak. A Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottság egyetértett azzal, hogy ez az információ, párosulva a jelentési időszakban megnövekedett topiramát-expozícióval, amely a fogamzóképes nőket érintette, indokoltá teszi a kísérőirat 4.4 pontjában lévő szöveg kiegészítését, ami megerősíti a teratogenitással kapcsolatos figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket.

A teratogén kockázatra vonatkozóan az adott PSUR-időszak előtt és alatt publikált adatok is arra utalnak, hogy a topiramát átjut az emberi placentán. Ráadásul az adatok a malformatív kockázattal kapcsolatos, lehetséges dózis-hatás összefüggésre utalnak, s topiramát-expozíciónak kitett terhesek esetén egy, a visszatérő malformációk magasabb kockázata irányába mutató tendencia észlelhető. Mindezeket figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottság egyetértett azzal, hogy az alkalmazási előírás 4.6 pontját ki kell egészíteni a terhesség alatti expozíció kezelésére vonatkozó ajánlásokkal. A szoptatásra vonatkozó információt is aktualizálták, hogy tükrözze a szoptatás alatti gyógyszer-expozícióval kapcsolatban jelentett eseteket, valamint a Westergren és munkatársai által 2014-ben publikált adatokat.

Végezetül a PRAC egyetértett azzal, hogy a 4.8 pontban lévő mellékhatás-táblázat alatt egy kiegészítést kell tenni a gyógyszer mellékhatásként észlelt, veleszületett malformációkra és a magzati növekedés elmaradására utaló bejegyzéssel.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A topiramátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a topiramátot hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, topiramátot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

Nemzeti eljárásban engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosítása

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~át húzva~~)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Az alábbiak szerinti figyelmeztetéssel kell kiegészíteni:

[...]

Fogamzóképes nők

A topiramát magzati károsodást és magzati növekedés elmaradást (a gesztációs korhoz képest kisebb és kis születési súlyú újszülött) okozhat, ha terhes nőknek adják. Az Észak-Amerikai Epilepszia-ellenes Gyógyszer Liga topiramát-monoterápiára vonatkozó terhességi adatai a jelentős kongenitális malformációk megközelítőleg 3-szor magasabb prevalenciáját mutatták (4,3%), összehasonlítva az antiepileptikumokat nem szedő referenciacsoporttal (1,4%). Emellett egyéb vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy az epilepszia-ellenes gyógyszerekkel végzett kombinált kezelés alkalmazásával járó teratogén hatások kockázata a monoterápiához képest emelkedett.

A fogamzóképes nőknél a topiramát-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni, és nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell javasolni (lásd 4.5 pont). A beteget teljeskörűen tájékoztatni kell a topiramát terhesség alatti alkalmazásával összefüggő kockázatokról (lásd 4.3 és 4.6 pont).

- 4.6 pont

[...]

A topiramáttal összefüggő kockázat

A topiramát teratogén egérben, patkányban és nyúlban (lásd 5.3 pont). Patkányban a topiramát átjut a placentán.

A topiramát átjut az emberi placentán, és hasonló koncentrációkról számoltak be a köldökzsinórvérben és az anyai vérben.

A terhességi regiszterekből származó klinikai adatok azt mutatják, hogy a topiramát monoterápiának kitett csecsemőknél:

- Az első trimeszterben történt expozíció után emelkedett a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata (különösen az ajak-/száypadhasadék, hypospadiasis, valamint a különböző szervrendszereket érintő anomáliák). Az Észak-Amerikai Epilepszia-ellenes Gyógyszer Liga topiramát-monoterápiára vonatkozó terhességi adatai a jelentős kongenitális malformációk körülbelül 3-szor magasabb ~~gyakoriságát~~ **prevalenciáját** mutatták **(4,3%)**, összehasonlítva az antiepileptikumokat nem szedő referencia csoporttal **(1,4%)**. Emellett egyéb vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy az epilepszia-ellenes gyógyszerekkel végzett kombinált kezelés alkalmazásával járó teratogén hatások kockázata a monoterápiához képest emelkedett. **A kockázatot dózisfüggőnek jelentették, hatást minden dózis mellett megfigyeltek. Úgy tűnik, a topiramáttal kezelt olyan nőknél, akiknek gyermeke kongenitális fejlődési rendellenességgel született, a későbbi terhességek alatt, ha topiramát-expozíció éri őket, nagyobb a malformációk kockázata.**

- Magasabb az alacsony születési súly (< 2500 gramm) prevalenciája, mint a referencia csoportban.
- A gesztációs korhoz viszonyított kis súly (meghatározása szerint a gesztációs korra korrigált, és nemek szerint stratifikált születési súly a 10-es percentilis alatt van) prevalenciája emelkedett. A gesztációs korhoz viszonyított kis súlyra vonatkozó vizsgálati eredmények hosszú távú következményei nem határozhatók meg.

Javasolt, hogy a fogamzóképes nők igen hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak (lásd 4.5 pont), és mérlegelni kell alternatív terápiás opciókat.

[...]

Szoptatás

Állatkísérletek a topiramát anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. A topiramát emberi anyatejbe történő excretióját kontroll vizsgálatokban nem értékelték. A betegek korlátozott mennyiségű megfigyelése a topiramát anyatejbe történő, nagymértékű kiválasztódására utalnak. **A kezelt anyák szoptatott csecsemőinél/újszülöttjeinél megfigyelt hatások közé tartozott a hasmenés, az álmoság, az irritabilitás és a testsúly nem megfelelő növekedése.** Mivel sok gyógyszer kiválasztódik a humán anyatejbe, **Ezért** el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a topiramát-kezeléstől – figyelembe véve a gyógyszer jelentőségét az anyára nézve (lásd 4.4 pont).

- 4.8 pont (a táblázat alatt)

[...]

Veleszületett malformációk és a magzati növekedés elmaradása (lásd 4.4 és 4.6 pont)

Betegtájékoztató

A szöveget az alábbiak szerint kell módosítani:

2. Tudnivalók az X szedése előtt

Ne szedje az X-et

- ha allergiás a topiramátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- migrén megelőzésére: ha terhes, vagy ha **Ön terhes lehet fogamzóképes nő, kivéve, ha és nem használ hatásos fogamzásgátlást használ** (további információért lásd a „Terhesség és szoptatás” pontot). **Beszélnie kell kezelőorvosával arról, hogy melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer, amelyet az X szedése alatt alkalmaznia kell.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az X szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- ...
- **Ön az X-et epilepszia kezelésére szedi, és Ön terhes vagy fogamzóképes nő terhes lehet** (további információért lásd a „Terhesség és szoptatás” pontot).

Egyéb gyógyszerek és az X

...

Feltétlenül beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbiakat szedi:

- ...

- fogamzásgátló tablettákat. Az X csökkentheti a fogamzásgátló tabletták hatékonyságát. **Beszélnie kell kezelőorvosával arról, hogy melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer, amelyet az X szedése alatt alkalmaznia kell.**

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Migrén megelőzése:

Az X károsíthatja a születendő gyermeket. Tilos az X-et alkalmaznia, ha Ön terhes! Tilos az X-et alkalmaznia a migrén megelőzésére, ha Ön fogamzóképes nő, kivéve, ha hatékony fogamzásgátlást alkalmaz. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer, és arról, hogy az X megfelelő-e az Ön számára. Az X-kezelés elkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni.

Epilepszia kezelése:

Ha Ön fogamzóképes nő, beszélnie kell kezelőorvosával arról, hogy milyen egyéb lehetséges kezelések állnak rendelkezésre az X helyett. Ha az X alkalmazása mellett döntenek, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer, amelyet az X szedése alatt alkalmaznia kell. Az X-kezelés elkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a fogamzásgátlók alkalmazását, valamint azt is megbeszéli majd Önnel, hogy megfelelő-e az X az Ön számára.

Beszéljen kezelőorvosával, ha teherbe szeretne esni.

Ha terhessége alatt X-et szed, hasonlóan az egyéb antiepileptikum készítményekhez, fennáll a születendő gyermek károsodásának veszélye. Bizonyosodjon meg afelől, hogy tisztában van az epilepszia kezelésére adott X terhesség alatti alkalmazásának kockázataival és előnyeivel.

- **Ha Ön terhesség alatt X-et szed, a gyermekénél magasabb a veleszületett rendellenességek, különösen az ajakhasadék (a felső ajak szétnyílása) és a száipadhasadék (a szájüreg tetejének szétnyílása) kockázata. Az újszülött fiúknál a hímvessző fejlődési rendellenessége is kialakulhat (hipospadiázis - alsó húgycsőhasadék). Ezek a rendellenességek a terhesség korai szakaszában alakulhatnak ki, még mielőtt tudná, hogy terhes.**
- **Ha Ön terhesség alatt X-et szed, lehet, hogy gyermeke kisebb lesz, mint az a születéskor várható. Beszéljen kezelőorvosával, ha kérdése van ezzel a kockázattal kapcsolatban a terhesség folyamán.**
- **Lehetnek az Ön állapotának kezelésére olyan egyéb gyógyszerek, amelyek mellett kisebb a veleszületett rendellenességek kockázata.**
- **Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha X-szedése alatt Ön teherbe esik. Ön és kezelőorvosa el kell döntse, hogy a terhesség alatt Ön folytassa-e az X szedését.**

Migrén megelőzésére nem szabad szednie az X-et, ha terhes vagy ha teherbe eshet, és nem használ hatásos fogamzásgátlást.

Szoptatás

Az X hatóanyaga (topiramát) bejut az anyatejbe. A kezelt anyák szoptatott csecsemőinél észlelt hatások közé tartozik a hasmenés, az álmoság, az ingerlékenység és a lassú testsúlynövekedés. Ezért kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy a szoptatástól vagy az X-kezeléstől tartózkodjon-e. Kezelőorvosa figyelembe fogja venni, mennyire fontos a gyógyszer az anyja számára, és ez milyen kockázatot jelent a gyermek számára.

Azoknak az anyáknak, akik az X szedése alatt szoptatnak, a lehető leghamarabb meg kell mondaniuk az orvosnak, ha a csecsemőnél bármi szokatlant tapasztalnak.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2017. szeptemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2017. október 29.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2017. december 28.