

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir topiramat eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Þekkt er að topiramat hefur vanskapandi áhrif og eiturvekun á fóstur. Á PSUR tilkynningatímabilinu fékkst staðfesting á ræsimerkinu „smátt fóstur miðað við meðgöngualdur“ byggt á upplýsingum úr birtum greinum í fagtímaritum. PRAC féllst á að þessar upplýsingar ásamt aukinni notkun á topiramati á tilkynningatímabilinu, sem náði til kvenna á barneignaraldri, réttlæti þörf á viðbótartexta í kafla 4.4 í lyfjaupplýsingunum til að efla varnaðarorð í varúðarskyni vegna hættu á vansköpun.

Í tengslum við hættu á vansköpun bentu upplýsingar sem birtar voru fyrir og meðan á PSUR tímabilinu stóð einnig til að topiramat fari yfir fylgju hjá mönnum. Enn fremur gefa upplýsingarnar til kynna hugsanleg skammtatengd áhrif á hættu á vansköpun og að tilhneiging sé til aukinnar hættu á endurteknum vansköpunum á síðari meðgöngum þegar topiramat er notað. Í ljósi þessa hefur PRAC fallist á að ráðleggingum verði bætt við í kafla 4.6 í samantekt á eiginleikum lyfsins um hvernig bregðast eigi við notkun á meðgöngu. Upplýsingar um brjóstagjöf hafa einnig verið uppfærðar til að endurspeglja þau tilvik sem greint hefur verið frá vegna notkunar á lyfinu meðan á brjóstagjöf stendur og vegna útgefins efnis Westergren et al., 2014.

Að lokum hefur PRAC fallist á að bæta eigi athugasemd við fyrir neðan aukaverkanatöfluna í kafla 4.8 til þess að gefa til kynna þær aukaverkanir sem komið hafa fram þ.e. meðfædd vansköpun og vaxtarskerðing hjá fósturi.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir topiramat telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda topiramat, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda topiramat og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Eftirfarandi varnaðarorðum á að bæta við:

[...]

Konur á barneignaraldri

Topiramat getur haft skaðleg áhrif á fóstur og valdið vaxtarskerðingu hjá fóstri (smátt fóstur miðað við meðgöngualdur og lág fæðingarþyngd) þegar það er gefið á meðgöngu. Gögn úr NAAED (North American Antiepileptic Drug) gagnagrunni um einlyfjameðferð með topimirati á meðgöngu sýna u. þ. b. 3-falt meira algengi umtalsverðrar meðfæddrar vansköpunar (4,3%) en hjá viðmiðunarhóp sem ekki notaði flogaveikilyf (1,4%). Auk þess benda gögn úr öðrum rannsóknum til þess að samanborið við einlyfjameðferð sé aukin hætta á vansköpun í tengslum við notkun flogaveikilyfja í samsettri meðferð.

Áður en meðferð með topiramati er hafin hjá konum á barneignaraldri á að gera þungunarpróf og ráðleggja notkun mjög öruggrar getnaðarvarnar (sjá kafla 4.5). Sjúklingurinn á að vera vel upplýstur um þá hættu sem tengist notkun topiramats á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.6).

- Kafli 4.6

[...]

Áhætta tengd topiramati

Topiramat olli vansköpunum í músum, rottum og kanínum (sjá kafla 5.3). Topiramat fer yfir fylgju í rottum.

Topiramat fer yfir fylgju hjá mönnum og greint hefur verið frá svipaðri þéttni í naflastreng og í blóði móður.

Klínískar upplýsingar úr gagnagrunni á meðgöngu benda til eftirfarandi hjá ungbörnum sem eru útsett fyrir topiramati við einlyfjameðferð:

- Aukin hætta á meðfæddum vansköpunum (einkum klofin vör/gómur, neðanrás (hypospadias) og afbrigðileiki í ýmsum kerfum líkamans) eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Gögn úr NAAED (North American Antiepileptic Drug) gagnagrunni um einlyfjameðferð með topimirati á meðgöngu sýna u.þ.b. 3-falt meira tíðni algengi umtalsverðra meðfæddra vanskapana **(4,3%)**, miðað við samanburðarhóp sem ekki notaði flogaveikilyf **(1,4%)**. Auk þess benda gögn úr öðrum rannsóknum til þess að samanborið við einlyfjameðferð sé aukin hætta á vansköpun í tengslum við notkun flogaveikilyfja í samsettri meðferð. **Greint hefur verið frá því að áhættan sé skammtaháð; áhrif komu fram við alla skammta. Hjá konum sem fengu meðferð með topiramati og eignuðust barn með meðfædda vansköpun virðist vera aukin hætta á vansköpun við síðari meðgöngur þegar topiramat er notað.**
- Aukin tíðni lágrar fæðingarþyngdar (< 2.500 grömm) miðað við samanburðarhóp.

- Aukin tíðni léttbura (SGA (small for gestational age), skilgreint sem fæðingarþyngd undir 10. hundraðsmarki, leiðrétt samkvæmt meðgöngualdri, lagskipt eftir kyni). Ekki var hægt að ákvarða langtímaáhrif af SGA.

Malt er með því að konur á barneignaraldri noti mjög örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.5) og íhugi önnur meðferðarúræði.

[...]

Brjóstagjöf

Dýrarannsóknir hafa sýnt að topiramát skilst út í mjólk. Útskilnaður topiramats í brjóstamjólk kvenna hefur ekki verið metinn í stýrðum rannsóknum. Takmarkaðar athuganir á sjúklingum benda til þess að topiramát skiljist í miklu magni út í brjóstamjólk. **Áhrif sem hafa komið fram á brjóstmylkinga þegar mæður fá lyfið eru m.a. niðurgangur, svfja, pirringur og ófullnægjandi þyngdaraukning.** Þar sem mörg lyf skiljast út í brjóstamjólk því þarf að meta hvort gera skuli hlé á brjóstagjöf eða hætta/halda sig frá meðferð með topiramati, með hliðsjón af mikilvægi lyfsins fyrir móðurina (sjá kafla 4.4)

- Kafli 4.8 (fyrir neðan töflu)

[...]

Meðfæddar vanskapanir og vaxtarskerðing hjá fósttri (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Fylgiseðill

Textann á að uppfæra samkvæmt eftirfarandi:

2. Áður en byrjað er að nota X

Ekki má nota X

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir topiramati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- fyrirbyggjandi við mígreni; ef þú ert þunguð eða ef þú ~~gætir orðið þunguð~~ **ert kona á barneignaraldri nema þú notir** en notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ fyrir frekari upplýsingar). **Þú skalt ræða við lækinn um ákjósanlegustu gerð getnaðarvarna til að nota þegar X er tekið.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en X er notað:

- ...
- **ef þú tekur X við flogaveiki og ert þunguð eða kona á barneignaraldri gætir orðið þunguð** (sjá frekari upplýsingar í kaflanum „Meðganga og brjóstagjöf“)

Notkun annarra lyfja samhliða X

...

Mikilvægt er að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar:

-
- getnaðarvarnartöflur. X getur dregið úr virkni getnaðarvarnartaflna. **Þú skalt ræða við lækinn um ákjósanlegustu gerð getnaðarvarna til að nota þegar X er tekið.**

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Fyrirbyggjandi við mígreni:

X getur skaðað fóstur. Þú mátt ekki nota X á meðgöngu. Þú mátt ekki nota X fyrirbyggjandi við mígreni ef þú ert kona á barneignaraldri nema þú notir örugga getnaðarvörn. Þú skalt ræða við lækinn um ákjósanlegustu gerð getnaðarvarna til að nota og hvort X henti þér. Áður en meðferð með X hefst á að gera þungunarpróf.

Meðferð við flogaveiki:

Ef þú ert kona á barneignaraldri skaltu ræða við lækinn um aðra hugsanlega meðferð í staðinn fyrir X. Ef ákveðið hefur verið að nota X skaltu nota örugga getnaðarvörn. Þú skalt ræða við lækinn um ákjósanlegustu gerð getnaðarvarna til að nota þegar X er tekið. Áður en meðferð með X hefst á að gera þungunarpróf. Læknirinn ræðir við þig um notkun getnaðarvarna og einnig hvort X henti þér.

Talaðu við lækinn ef þig langar til að verða barnshafandi.

Eins og á við um önnur flogaveikilyf getur notkun X á meðgöngu haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið. Vertu viss um að þú áttir þig vel á áhættu og ávinningi af notkun X við flogaveiki á meðgöngu.

- **Ef þú tekur X á meðgöngu er aukin hættan á fæðingargöllum, sérstaklega skarði í vör og klofnum góm. Einnig getur verið galli í lim hjá drengjum (of stutt þvagrás). Þessir gallar geta komið fram snemma á meðgöngu, jafnvel áður en þú veist að þú ert barnshafandi.**
- **Ef þú tekur X á meðgöngu getur barnið verið minna en gert er ráð fyrir við fæðingu. Talaðu við lækinn ef þú hefur spurningar um þessa áhættu á meðgöngu.**
- **Önnur lyf geta verið til við sjúkdómnum þar sem minni hættan er á fæðingargöllum.**
- **Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú verður þunguð meðan á töku X stendur. Þú og læknirinn eigið að ákveða hvort þú haldir áfram töku X á meðgöngu.**

Þú mátt ekki nota X fyrirbyggjandi við mígreni ef þú ert þunguð eða ef þú gætir orðið þunguð en notar ekki örugga getnaðarvörn.

Brjóstagið

Virka efnið í X (topiramat) fer yfir í brjóstamjólk. Áhrif á brjóstmylkingu hafa komið fram þegar mæður taka lyfið, m.a. niðurgangur, syfja, pirringur og lítil þyngdaraukning. Þess vegna ræðir læknirinn við þig um það hvort þú viljir hætta brjóstagið eða hætta meðferð með X.

Læknirinn tekur með í reikninginn mikilvægi lyfsins fyrir móðurina og hættuna fyrir barnið.

Mæður sem hafa barn á brjósti meðan á notkun X stendur verða að láta lækni vita eins fljótt og auðið er ef vart verður við eitthvað óvenjulegt hjá barninu.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í september 2017
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	29. október 2017
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	28. desember 2017