

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della relazione di valutazione PRAC relativa ai PSUR (s) di topiramato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Topiramato è noto per essere teratogeno e fetotossico. Durante il periodo di riferimento dello PSUR è stato confermato un segnale "piccolo per l'età gestazionale (SGA)" sulla base dei dati della letteratura. Il PRAC ha convenuto che queste informazioni accoppiate con una maggiore esposizione di topiramato durante il periodo di riferimento che coinvolgono donne in età fertile giustifichi la necessità di una formulazione supplementare nella sezione 4.4 delle informazioni sul prodotto per rafforzare le avvertenze precauzionali per la teratogenicità.

In relazione al rischio teratogeno, i dati pubblicati prima e durante il periodo coperto dallo PSUR suggeriscono anche che il topiramato attraversa la placenta umana. Inoltre, i dati indicano anche una possibile relazione dose-effetto sul rischio malformativo e che vi è una tendenza verso un rischio più elevato di malformazioni ricorrenti in gravidanze esposte a topiramato. In considerazione di ciò il PRAC ha convenuto che le raccomandazioni per la gestione dell'esposizione durante la gravidanza siano aggiunte alla sezione 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Le informazioni sull'allattamento sono state aggiornate anche per riflettere i casi segnalati di esposizione al farmaco durante l'allattamento e la pubblicazione di Westergren et al., 2014.

Infine, il PRAC ha convenuto che una nota dovrebbe essere aggiunta nella tabella delle reazioni avverse nella sezione 4.8, in modo da riflettere le reazioni avverse di malattie congenite osservate e la restrizione della crescita fetale.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche fatte dal PRAC.

Motivazione della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche per il topiramato, il CMDh ritiene che il bilancio rischio-beneficio del(i) medicinale(i) contenente(i) topiramato sia invariato a seconda delle proposte modifiche alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh raggiunge la posizione secondo cui l'(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei prodotti nell'ambito di questa singola valutazione PSUR devono essere variate. Nella misura in cui i medicinali aggiuntivi contenenti topiramato sono attualmente autorizzati nell'UE o sono soggetti alle future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio siano variate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sui prodotti del medicinale autorizzato a livello nazionale

Modifiche da includere nelle sezioni interessate delle informazioni sul prodotto (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barato~~)

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza dovrebbe essere aggiunta come segue:

[...]

Donne in età fertile

Topiramato può causare danno fetale e limitazione della crescita fetale (piccolo per l'età gestazionale e basso peso alla nascita) quando somministrato ad una donna incinta. I dati del registro Nord-Americano dei Farmaci Antiepilettici in gravidanza per topiramato in monoterapia hanno mostrato una prevalenza di malformazioni congenite maggiori più alta di circa 3 volte (4,3%), rispetto al gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici (1,4%). Inoltre, i dati ottenuti da altri studi indicano che, rispetto alla monoterapia, c'è un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione.

Prima di iniziare il trattamento con topiramato in una donna in età fertile, si deve eseguire un test di gravidanza e si deve consigliare un metodo contraccettivo altamente efficace (vedere paragrafo 4.5). La paziente deve essere pienamente informata dei rischi connessi all'uso di topiramato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

- Paragrafo 4.6

[...]

Rischio correlato a topiramato

Il topiramato è risultato teratogeno nei topi, nei ratti e nei conigli (vedere paragrafo 5.3). Nei ratti topiramato attraversa la barriera placentare.

Nell'uomo, topiramato attraversa la placenta e concentrazioni simili sono state riportate nel cordone ombelicale e nel sangue materno.

Dati clinici provenienti da registri sulla gravidanza indicano che i neonati esposti al topiramato in monoterapia hanno:

- un aumento del rischio di malformazioni congenite (in particolare labio/palatoschisi, ipospadia e anomalie a carico di vari apparati dell'organismo) a seguito dell'esposizione durante il primo trimestre di gravidanza. I dati del registro sulla gravidanza NAAED (North American Antiepileptic Drug) hanno mostrato per il topiramato in monoterapia una ~~incidenza~~ **prevalenza** più alta di circa 3 volte di malformazioni congenite maggiori (**4,3%**), rispetto al gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici (**1,4%**). Inoltre, i dati ottenuti da altri studi indicano che, rispetto alla monoterapia, c'è un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione. **Il rischio è risultato essere dose dipendente; effetti sono stati osservati a tutte le dosi. Nelle donne trattate con topiramato che hanno avuto un figlio con malformazioni congenite, sembra esserci un aumentato rischio di malformazioni nelle gravidanze successive quando esposte a topiramato.**
- Una maggiore prevalenza di basso peso alla nascita (<2500 grammi) rispetto al gruppo di riferimento.

- Una maggiore prevalenza di neonati piccoli per età gestazionale (SGA (Small for Gestational Age), definito come peso alla nascita al di sotto del 10° percentile corretto per la loro età gestazionale, stratificato per sesso). Non è stato possibile determinare le conseguenze a lungo termine dei risultati relativi alla SGA.

~~Alle donne in età fertile è raccomandato di adottare misure contraccettive molto efficaci (vedere paragrafo 4.5) e di considerare opzioni terapeutiche alternative.~~

[...]

Allattamento

Gli studi clinici condotti sugli animali hanno evidenziato l'escrezione di topiramato nel latte. L'escrezione di topiramato nel latte umano non è stata valutata in studi controllati. Osservazioni limitate nelle pazienti suggeriscono un'escrezione estesa di topiramato nel latte materno. **Gli effetti osservati nei neonati allattati al seno/lattanti di madri trattate includono diarrea, sonnolenza, irritabilità e inadeguato aumento di peso.** ~~Poiché molti medicinali sono escreti nel latte umano~~ **Pertanto**, occorre decidere se sospendere l'allattamento al seno o interrompere/rinunciare alla terapia con topiramato tenendo in considerazione l'importanza del medicinale per la madre (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.8 (sotto la tabella)

[...]

Malformazioni congenite e restrizioni della crescita fetale (vedere paragrafo 4.4 e sezione 4.6).

Foglietto Illustrativo

Il testo deve essere modificato come segue:

2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Non prenda X

- se è allergico a topiramato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- per la prevenzione dell'emicrania: se è in gravidanza o ~~se in età fertile ma non usa~~ **è una donna in età fertile a meno che non stia utilizzando** un adeguato metodo contraccettivo (vedere paragrafo "gravidanza e allattamento" per maggiori informazioni). **Deve parlare con il medico in merito al tipo di contraccezione migliore da utilizzare durante l'assunzione di X.**

Avvertenze e precauzioni

Consulti il medico o il farmacista prima di assumere X se:

- ...
- **sta assumendo X per trattare l'epilessia e se** è incinta o **se è una donna in età fertile può rimanere incinta** (per ulteriori informazioni vedere il paragrafo "gravidanza e allattamento").

Altri medicinali e X

...

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- ...
- pillola anticoncezionale. X può ridurre l'efficacia della pillola anticoncezionale. **Deve parlare con il medico in merito al tipo di contraccezione migliore da utilizzare durante l'assunzione di X.**

Gravidanza e allattamento

~~Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.~~

Prevenzione dell'emicrania:

X può nuocere al feto. Non deve utilizzare X se è incinta. Non deve utilizzare X per la prevenzione dell'emicrania se è una donna in età fertile a meno che non stia utilizzando una contraccezione efficace. Chieda al proprio medico in merito al tipo di contraccezione migliore e se X è adatto a lei. Prima dell'inizio del trattamento con X deve essere eseguito un test di gravidanza.

Trattamento dell'epilessia:

Se è una donna in età fertile, deve parlare con il medico di altri possibili trattamenti al posto di X. Se si decide di utilizzare X, è necessario utilizzare una contraccezione efficace. Si rivolga al medico in merito al tipo di contraccezione migliore da usare durante l'assunzione di X. Prima dell'inizio del trattamento con X, deve essere eseguito un test di gravidanza. Il medico discuterà con lei l'uso eventuale di contraccettivi nonché se X è adatto a lei.

Si rivolga al medico se desidera una gravidanza.

Come per altri medicinali antiepilettici, esiste il rischio di un danno al feto se X è usato in gravidanza. Si assicuri di avere ben chiari quali sono i rischi e i benefici dell'utilizzo di X per l'epilessia durante la gravidanza.

- **Se prende X durante la gravidanza, il suo bambino ha un rischio maggiore di difetti alla nascita, in particolare, il labbro leporino (fessura nel labbro superiore) e la palatoschisi (fessura del palato). I neonati maschi possono anche avere una malformazione del pene (ipospadia). Questi difetti possono svilupparsi all'inizio della gravidanza, anche prima di sapere di essere incinta.**
- **Se prende X durante la gravidanza, il suo bambino potrebbe essere più piccolo di quanto previsto alla nascita. Si rivolga al medico se ha domande su questo rischio durante la gravidanza.**
- **Possono esserci altri farmaci per trattare la sua condizione che hanno un rischio minore di difetti alla nascita.**
- **Informi immediatamente il medico se rimane incinta durante l'assunzione di X. Lei e il medico dovete decidere se continuare a prendere X durante la gravidanza.**

~~Non deve assumere X per la prevenzione dell'emicrania se è in gravidanza o in età fertile e non usa un efficace metodo contraccettivo.~~

Allattamento

La sostanza attiva in X (topiramato) passa nel latte materno. Effetti sono stati osservati nei neonati allattati da madri trattate, tra cui diarrea, sensazione di sonnolenza, sensazione di irritabilità e scarso aumento di peso. Pertanto il medico discuterà con lei se rinunciare all'allattamento al seno o se rinunciare al trattamento con X. Il medico prenderà in considerazione l'importanza del medicinale per la madre e il rischio per il bambino.

Le madri che allattano con latte materno quando assumono X devono informare il medico prima possibile se il bambino manifesta qualcosa di insolito.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Settembre 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	29 Ottobre 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	28 Dicembre 2017