

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto topiramato periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Žinoma, kad topiramatas yra teratogeniškas ir fetotoksiškas. Remiantis literatūroje pateikiamais duomenimis, *PASP* ataskaitiniu laikotarpiu buvo patvirtintas signalas „mažas pagal gestacinį amžių (MGA)“. *PRAC* sutiko, kad šią informaciją sujungus kartu su ataskaitiniu laikotarpiu padidėjusia topiramato ekspozicija vaisingo amžiaus moterims, būtina papildyti vaistinio preparato informacijos 4.4 skyrių sustiprinant įspėjimus apie teratogeniškumą.

Kalbant apie teratogeniškumo riziką, prieš *PASP* aprėpiamą laikotarpį ir jo metu publikuoti duomenys taip pat rodo, kad topiramatas prasiskverbia per žmogaus placentą. Be to, duomenys rodo galimą su doze susijusį poveikį apsigimimų rizikai ir kad yra padidėjusi pakartotinių apsigimimų rizikos tendencija nėštumų, kurių metu buvo vartotas topiramatas, metu. Atsižvelgiant į tai *PRAC* sutiko, kad preparato charakteristikos santraukos 4.6 skyrius būtų papildytas rekomendacijomis, kaip nėštumo metu valdyti vaistinio preparato poveikį. Taip pat buvo atnaujinta informacija apie žindymą, kad atspindėtų Westergren et al., 2014 publikacijoje ir pranešimuose apie vaistinio preparato poveikį žindymo laikotarpiu pateikiamus duomenis.

Galiausiai *PRAC* sutinka, kad pastaba turi būti įtraukta į nepageidaujamų reakcijų lentelę 4.8 skyriuje, ir būtų atspindėtos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos – įgimtos formavimosi ydos ir vaisiaus augimo sulėtėjimas.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl topiramato, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra topiramato, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Turi būti įtrauktas toliau pateiktas perspėjimas:

[...]

Vaisingo amžiaus moterys

Pavartotas nėščioms moterims, topiramatas gali pakenkti vaisiui ir sulėtinti vaisiaus augimą (mažesni nei turėtų būti pagal gestacinį amžių ir mažo gimimo svorio). Šiaurės Amerikos antiepilepsinių vaistų nėštumų registro duomenys monoterapijos topiramatu atvejais parodė maždaug 3 kartus didesnę didžiųjų įimtų formavimosi ydų (4,3 %) paplitimą palyginti su kontroline grupe, kurioje VPNE nebuvo vartoti (1,4 %). Be to, kitų tyrimų duomenys parodė, kad, palyginus su monoterapija, teratogeninio poveikio, susijusio su VPNE vartojimu taikant kombinuotą gydymą, rizika yra didesnė.

Prieš pradedant gydymą topiramatu vaisingo amžiaus moterims, reikia atlikti nėštumo tyrimą ir patarti naudotis itin veiksmingu kontracepcijos būdu (žr. 4.5 skyrių). Pacientė turi būti išsamiai informuota apie riziką, susijusią su topiramato vartojimu nėštumo metu (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

- 4.6 skyrius

[...]

Rizika, susijusi su topiramatu

Topiramatas sukėlė teratogeninį poveikį pelėms, žiurkėms ir triušiams (žr. 5.3 skyrių). Topiramatas prasiskverbia pro žiurkių placentos barjerą.

Topiramatas prasiskverbia per žmogaus placentą ir yra pranešimų, kad virkštelėje ir motinos kraujyje susidaro tokios pačios jo koncentracijos.

Klinikiniai nėštumo registro duomenys rodo, kad kūdikiams, kuriems buvo monoterapijos topiramatu ekspozicija, yra:

- Padidėjusi apsigimimų (ypač kiškio lūpos ar vilko gomurio, hipospadijos, įvairių organų sistemų anomalijų) rizika dėl poveikio pirmojo nėštumo trimestro metu. Šiaurės Amerikos antiepilepsinių vaistų (angl. *the North American Antiepileptic Drug [NAAED]*) nėštumų registro duomenys monoterapijai topiramatu parodė maždaug 3 kartus didesnę didžiųjų apsigimimų **(4,3 %) dažnumą paplitimą** palyginti su palyginamąja grupe, kurioje VPNE nebuvo vartoti **(1,4 %)**. Be to, kitų tyrimų duomenys parodė, kad, lyginant su monoterapija, yra padidėjusi teratogeninio poveikio, susijusio su VPNE vartojimu kombinuotoje terapijoje, rizika. **Buvo pranešimų apie nuo dozės priklausomą riziką; poveikis buvo pastebėtas visų dozių atveju. Atrodo, kad topiramatu gydytoms moterims, kurios turi vaiką su įgimta formavimosi yda, kitų nėštumų metu esant ekspozicijai topiramatu yra didesnė formavimosi ydų rizika.**
- Dažniau buvo mažas gimimo svoris (< 2 500 gramų), lyginant su palyginamąja grupe.

- Naujagimiai dažniau būna mažesni nei turėtų būti pagal nėštumo trukmę (MPNT; apibūdinama mažesne už 10-ąją procentilę naujagimio kūno mase, rodmenį koreguojant pagal nėštumo trukmę ir duomenis analizuojant pagal lytį). Ilgalaikių MPNT pasekmių nustatyti negalima.

~~Rekomenduojama, kad vaisingos moterys naudotų labai veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.5 skyrių) ir apsvarstytų kitas gydymo galimybes.~~

[...]

Žindymas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad topiramato išsiskiria su pienu. Kontroliuojamųjų topiramato išsiskyrimo su motinos pienu tyrimų neatlikta. Riboti pacienčių stebėjimo duomenys rodo, kad į motinos pieną patenka didelis topiramato kiekis. **Poveikiai, kurie buvo pastebėti gydant motinų žindytiems naujagimiams ar kūdikiams, buvo viduriavimas, mieguistumas, dirglumas ir nepakankamas svorio didėjimas.** Daugelis vaistinių preparatų išsiskiria su motinos pienu. Todėl, atsižvelgiant į gydymo šiuo vaistiniu preparatu naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nevartoti topiramato (žr. 4.4 skyrių).

- 4.8 skyrius (po lentele)

[...]

Igimtos formavimosi vdos ir sulėtėjęs vaisiaus augimas (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Pakuotės lapelis

Tekstas iš dalies turėtų būti keičiamas taip:

2. Kas žinotina prieš vartojant X

X negalima vartoti

- jeigu yra alergija topiramatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- migrenos profilaktikai; jeigu esate nėščia arba ~~galite pastoti ir~~ **vaisingo amžiaus moteris, nebent nevartojate veiksmingos kontracepcijos** (daugiau informacijos žr. skyrelyje „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“). **Su gydytoju turite aptarti, kokią geriausią kontracepcijos rūšį naudoti, kol vartojate X.**

Išspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti X, jeigu:

- ...
- **vartojate X epilepsijai gydyti ir** esate nėščia arba **vaisingo amžiaus moteris** ~~galite pastoti~~ (daugiau informacijos žr. skyrelyje „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Kiti vaistai ir X

...

Labai svarbu yra pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate:

- ...
- tablečių nuo pastojimo. X gali mažinti tablečių nuo pastojimo veiksmingumą. **Su gydytoju turite aptarti, kokią geriausią kontracepcijos rūšį naudoti, kol vartojate X.**

Nėštumas ir žindymas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Migrenos profilaktika

X gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jums negalima vartoti X, jeigu esate nėščia. Jums negalima vartoti X migrenos profilaktikai, jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, nebent naudojotės veiksminga kontracepcija. Pasitarkite su gydytoju apie geriausią kontracepcijos rūšį ir ar X Jums tinka. Prieš pradėdant gydymą X, reikia atlikti nėštumo tyrimą.

Epilepsijos gydymas

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turite su gydytoju aptarti kitokį galimą gydymą vietoj X. Jeigu priimtas sprendimas vartoti X, Jūs turite naudotis veiksminga kontracepcija.

Pasikalbėkite su gydytoju kokią geriausią kontracepcijos rūšį naudoti, kol vartojate X. Prieš pradėdant gydymą X, reikia atlikti nėštumo tyrimą. Gydytojas nuspręs, ar X Jums tinka, ir apsvarstys kontraceptikų vartojimą.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu planuojate pastoti.

Nėštumo metu vartojant X, kaip ir kitus vaistus nuo epilepsijos, gali pasireikšti žalingas poveikis negimusiam vaikui. Labai gerai išsiaiškinkite, kokią riziką kelia epilepsijos gydymas X nėštumo metu ir kokia šio vaisto nauda.

- **Jeigu X vartojate nėštumo metu, Jūsų kūdikiui yra didesnė apsigimimų, ypač lūpos nesuaugimo (įskila viršutinė lūpa) ir gomurio nesuaugimo (įskilas gomurys), rizika. Naujagimiams berniukams taip pat gali būti varpos anomalija (hipospadija). Šios ydos gali išsivystyti ankstyvuoju nėštumo periodu, dar prieš Jums sužinant, kad esate nėščia.**
- **Jeigu vartojate X nėštumo metu, gimimo metu Jūsų vaikas gali būti mažesnio svorio nei tikimasi. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums kyla klausimų apie šią riziką nėštumo metu.**
- **Jūsų būklei gydyti gali būti kitų vaistų, keliančių mažesnę apsigimimų riziką.**
- **Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu X vartojimo metu pastojote. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar tęsti X vartojimą nėštumo metu.**

Jeigu esate nėščia arba galite pastoti ir nevartojate veiksmingos kontracepcijos, X vartoti migrenos profilaktikai negalima.

Žindymas

Veiklioji X medžiaga (topiramatas) patenka į motinos pieną. Gydytų motinų žindomiems kūdikiams buvo pastebėti poveikiai, įskaitant viduriavimą, mieguistumą, sudirginimą ir blogą svorio augimą. Todėl gydytojas su Jumis aptars, ar susilaikyti nuo žindymo, ar nuo gydymo X. Jūsų gydytojas atsižvelgs į gydymo šiuo vaistu svarbą motinai ir riziką kūdikiui.

Motinos, kurios žindo kūdikį vartodamos X, privalo kiek galima greičiau pasakyti gydytojui, jei kūdikiui pasireiškia bet koks neįprastas poveikis.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2017 m. rugsėjo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2017 m. spalio mėn. 29 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2017 m. gruodžio mėn. 28 d.