

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par topiramātu, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ir zināms, ka topiramāts ir teratogēns un fetotoksisks. PADZ ziņošanas periodā, balstoties uz publikāciju datiem, tika apstiprināts signāls “mazs gestācijas vecumam (MGV)”. *PRAC* piekrita, ka šī informācija, kā arī tas, ka ziņošanas periodā bija palielinājies topiramāta iedarbībai pakļauto reproduktīvā vecuma sievietu skaits, nosaka to, ka informācijas par zālēm 4.4. apakšpunktu nepieciešams papildināt ar tekstu, lai pastiprinātu brīdinājumus par teratogenitāti.

Analizējot teratogēnas iedarbības risku, dati, kas ir publicēti pirms PADZ aplūkotā perioda un tā laikā, ļauj arī secināt, ka topiramāts šķērso cilvēka placentu. Turklāt dati arī liecina, ka anomāliju risks, iespējams, ir atkarīgs no devas, un ir vērojama augstāka atkārtotu anomāliju riska tendence topiramāta iedarbībai pakļautajās grūtniecībās. Ņemot to vērā, *PRAC* piekrita, ka zāļu apraksta 4.6. apakšpunkts ir jāpapildina ar ieteikumiem par iedarbības kontroli grūtniecības laikā. Informācija par barošanu ar krūti arī ir aktualizēta, lai atspoguļotu ziņojumos minētos gadījumus par pakļaušanu zāļu iedarbībai barošanas ar krūti laikā, kā arī *Westergren* un līdzautoru 2014. gada publikāciju.

Visbeidzot *PRAC* piekrita, ka zem nevēlamo blakusparādību tabulas 4.8. apakšpunktā ir jāpievieno norāde, kurā būtu pieminētas novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības: iedzimtas anomālijas un augļa augšanas ierobežojumi.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par topiramātu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur topiramātu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur topiramātu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Ir jāpievieno šāds brīdinājums:

[...]

Sievietes reproduktīvajā vecumā

Topiramāts, ja to ievada grūtniecei, var kaitēt auglim un ierobežot augļa augšanu (mazs gestācijas vecumam un maza dzimšanas ķermeņa masa). Dati no Ziemeļamerikas pretepilepsijas zāļu grūtniecības reģistra par topiramāta monoterapiju uzrāda aptuveni 3 reizes lielāku nozīmīgu iedzimtu anomāliju prevalenci (4,3%), salīdzinot ar atsauces grupu, kurā pacienti nelietoja pretepilepsijas līdzekļus (1,4%). Turklāt dati no citiem pētījumiem liecina, ka ar PEL lietošanu kombinētā terapijā saistītais risks, salīdzinot ar monoterapiju, ir paaugstināts.

Pirms topiramāta terapijas uzsākšanas sievietēm grūtniecības vecumā ir jāveic grūtniecības tests un jāiesaka augstas efektivitātes kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu). Paciente ir pilnībā jāinformē par riskiem, kas ir saistīti ar topiramāta lietošanu grūtniecības laikā (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

- 4.6. apakšpunkts

[...]

Ar topiramātu saistītais risks

Topiramāts bija teratogēns pelēm, žurkām un trušiēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Žurkām topiramāts šķērso placentas barjeru.

Cilvēkiem topiramāts šķērso placentu, un zīņojumos ir minētas līdzīgas koncentrācijas nabas saites un mātes asinīs.

Klīniskie dati no grūtniecības reģistriem liecina, ka zīdaiņiem, kuri bijuši pakļauti ārstēšanas ar topiramātu iedarbībai, ir:

- palielināts iedzimtu patoloģiju (it īpaši lūpas šķeltnes/vilka rīkles, hipospādijs un dažādu organisma sistēmu anomālijas) risks, ja bijuši pakļauti zāļu iedarbībai pirmā trimestra laikā. Dati no Ziemeļamerikas pretepilepsijas zāļu grūtniecības reģistra par topiramāta monoterapiju uzrāda aptuveni 3 reizes lielāku iedzimtu nozīmīgu strukturālu anomālijusastopamību **prevalenci (4,3%),** salīdzinot ar atsauces grupu, kurā pacienti nelietoja pretepilepsijas līdzekļus **(1,4%).** Turklāt dati no citiem pētījumiem liecina, ka, salīdzinot ar monoterapiju, ir paaugstināts teratogēnas iedarbības risks, kas saistīts ar PEL lietošanu kombinētā terapijā. **Zīņojumos minēts, ka risks ir atkarīgs no devas; izpausmes tika novērotas, lietojot jebkuru devu. Ar topiramātu ārstētām sievietēm, kurām ir dzimuši bērni ar iedzimtām anomālijām, nākamās grūtniecības vajadzētu būt palielinātam anomāliju riskam, ja notikusi topiramāta iedarbība.**
- maza jaundzimušo dzimšanas svara (mazāk par 2500 gramiem) sastopamības biežums ir lielāks, salīdzinot ar atsauces grupu.

- pazemināta dzimšanas svara, atbilstoši gestācijas vecumam, (SGA, kas definēts kā dzimšanas svars, kas mazāks par 10 percentīlēm un koriģēts pēc to gestācijas vecuma, stratificējot pēc dzimuma) palielināta prevalence. SGA atrades ilgtermiņa sekas nevarēja noteikt.

~~Reproduktīvā vecuma sievietēm jāizmanto augstas efektivitātes kontracepcijas metodes (skatīt 4.5 apakšpunktu) un jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas.~~

[...]

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka topiramāts izdalās mātes pienā. Topiramāta izdalīšanās cilvēka pienā kontrolētu pētījumu laikā nav vērtēta. Ierobežoti dati par pacientu novērojumu rezultātiem liek uzskatīt, ka topiramāts intensīvi izdalās mātes pienā. **Ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuru mātes tika ārstētas ar šīm zālēm, novēroja tādas iedarbības izpausmes, kā caureja, miegainība, uzbudināmība un neadekvāta ķermeņa masas palielināšanās.** ~~Tā kā daudzas zāles izdalās mātes pienā~~ **Tādēļ jālemj, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt topiramāta lietošanu, ņemot vērā to, cik zāles ir svarīgas mātei (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

- 4.8. apakšpunkts (zem tabulas)

[...]

Iedzimtas anomālijas un augļa augšanas ierobežojumi (skatīt 4.4. un 4.6 apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

Teksts ir jāgroza šādi:

2. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Nelietojiet X šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret topiramātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- migrēnas profilaksei, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai ~~ja Jūs Jums var iestāties grūtniecība~~ **esat sieviete reproduktīvajā vecumā, izņemot, ja Jūs Jūs neizmantojat izmantojat efektīvu kontracepcijas metodi (sīkāku informāciju skatīt punktā „Grūtniecība un barošana ar krūti”).** **Aprunāties ar ārstu par vislabāko kontracepcijas līdzekli, ko izmantot X lietošanas laikā.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms X lietošanas, ja Jums ir:

- ...
- **Jūs lietojat X, lai ārstētu epilepsiju, un Jums ir iestājusies grūtniecība vai arī Jūs esat sieviete reproduktīvajā vecumā** ~~vai varētu iestāties grūtniecība~~ (sīkāku informāciju skatīt punktā „Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Citas zāles un X

...

Noteikti izstāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat:

- ...
- pretapaugļošanās tabletes. X var padarīt Jūsu pretapaugļošanās tabletes mazāk efektīvas. **Aprunāties ar ārstu par vislabāko kontracepcijas līdzekli, ko izmantot X lietošanas laikā.**

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Migrēnas profilakse

X var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam. Jūs nedrīkstat lietot X grūtniecības laikā. Jūs nedrīkstat lietot X migrēnas profilaksei, ja esat sieviete reproduktīvajā vecumā un Jūs nelietojat efektīvu kontracepcijas līdzekli. Pārrunāiet ar ārstu to, kāds kontracepcijas veids ir vislabākais un vai X ir Jums piemērots. Pirms sākt ārstēšanu ar X, ir jāveic grūtniecības tests.

Epilepsijas ārstēšana

Ja Jūs esat sieviete reproduktīvajā vecumā, Jums ir jāpārrunā ar ārstu citas ārstēšanas iespējas X vietā. Ja tiek pieņemts lēmums izmantot X, Jums ir jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis. Pārrunāiet ar ārstu to, kāds kontracepcijas veids ir vislabākais X lietošanas laikā. Pirms sākt ārstēšanu ar X, ir jāveic grūtniecības tests. Ārsts ar Jums pārrunās kontraceptīvo līdzekļu lietošanu, kā arī pārrunās, vai X ir Jums piemērots.

Aprunāieties ar ārstu, ja Jums iestājas grūtniecība.

Tāpat kā jebkuru pretepilepsijas zāļu lietošanas gadījumā, arī lietojot X grūtniecības laikā, pastāv kaitējuma risks vēl nedzimušajam bērnam. Pārliecinieties, ka Jums viss ir pilnīgi skaidrs par risku un guvumu, lietojot X epilepsijas ārstēšanai grūtniecības laikā.

- **Ja Jūs lietojat X grūtniecības laikā, Jūsu bērnam ir lielāks iedzimtu anomāliju risks, īpaši lūpas šķeltnes (šķēluma augšējā lūpā) un aukslēju šķeltnes (šķēluma mutes dobuma augšējā cietajā sienā). Jaundzimušiem zēniem ir iespējama arī dzimumlocekļa anomālija (hipospādijs). Šīs anomālijas var attīstīties grūtniecības sākumā, pat vēl pirms Jūs zināsit, ka esat grūtniece.**
- **Ja Jūs lietojat X grūtniecības laikā, Jūsu bērns dzemdību brīdī var būt mazāks, nekā paredzēts. Aprunāieties ar ārstu, ja Jums ir jautājumi par šo risku grūtniecības laikā.**
- **Iespējams, ka Jūsu slimības ārstēšanai ir citas zāles, kurām ir zemāks iedzimtu anomāliju risks.**
- **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība X lietošanas laikā. Jums un Jūsu ārstam ir jāizlemj, vai Jūs turpināsit lietot X grūtniecības laikā.**

Jums nav atļauts lietot X migrēnas profilaksei, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai ja Jums var iestāties grūtniecība un Jūs nelietojat efektīvu kontracepcijas līdzekli.

Barošana ar krūti

X aktīvā viela (topiramāts) izdalās krūts pienā. Ar krūti barotiem bērniem, kuru mātes tika ārstētas ar šīm zālēm, novēroja šādas iedarbības izpausmes: caureja, miegainības sajūta, uzbudināmība un slikta karmena masas palielināšanās. Tādēļ Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums, vai Jums ir jāatturas no barošanas ar krūti, vai jāatturas no X terapijas. Jūsu ārsts nems vērā šo zāļu nozīmīgumu mātei un risku bērnam.

Mātēm, kuras baro bērnu ar krūti X lietošanas laikā, pēc iespējas ātrāk jāizstāsta ārstam, ja bērnam rodas kaut kas neparasts.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2017. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2017. gada 29. oktobris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2017. gada 28. decembris