

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal topiramate, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Topiramate huwa magħruf li huwa teratoġeniku u tossiku għall-fetu. Matul il-perjodu ta' rappuratar tal-PSUR ġie kkonfermat sinjal “żgħir għaż-żmien tat-tqala (SGA - *small for gestational age*)” abbażi ta' dejta minn pubblikazzjonijiet. Il-PRAC qabel li din l-informazzjoni flimkien ma' zieda fl-esponiment għal topiramate matul il-perjodu ta' rappuratar li kien jinvolvi nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal tiġġustifika l-htieġa ta' kliem addizzjonali fis-sezzjoni 4.4 tal-informazzjoni tal-prodott biex isahhah it-twissijiet ta' prekawżjoni għat-teratoġeniċità.

B'rabta mar-riskju teratoġeniku, dejta ppubblikata qabel u waqt il-perjodu kopert mill-PSUR tissuggerixxi wkoll li topiramate jgħaddi għal gol-plaċenta tal-bnedmin. Barra minn hekk, id-dejta tindika wkoll rabta possibbli bejn id-doża u l-effett dwar ir-riskju ta' malformazzjoni u li hemm tendenza lejn riskju akbar ta' malformazzjonijiet rikurrenti fi tqaliet esposti għal topiramate. Minhabba dan il-PRAC qabel li r-rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar tal-esponiment matul it-tqala jizdied mas-sezzjoni 4.6 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott. L-informazzjoni dwar it-treddigh ġiet aġġornata wkoll biex tirrifletti l-każijiet ta' esponiment għall-medicina waqt it-treddigh li ġew irrappurati u l-pubblikazzjoni minn Westergren et al., 2014.

Fl-ahharnett, il-PRAC qabel li għandha tiżdied nota taht it-tabella tar-reazzjonijiet avversi fis-sezzjoni 4.8 biex tirrifletti r-reazzjonijiet avversi għall-medicina ta' malformazzjonijiet kongenitali u restrizzjoni tat-tkabbir tal-fetu li ġew osservati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal topiramate is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) medicinali li fih/fihom topiramate mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti medicinali addizzjonali li fihom topiramate huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

[...]

Nisa' f'età li jista' jkollhom it-tfal

Topiramate jista' jikkawża hsara lill-fetu u restrizzjoni fit-tkabbir tal-fetu (żghir għall-età tat-tqala u piż baxx tat-twelid) meta jingħata lil nisa tqal. Dejta mir-reġistru tat-tqala tal-Amerika ta' Fuq dwar Mediċini Antiepilettiċi għal monoterapija b'topiramate uriet prevalenza ta' madwar 3 darbiet aktar malformazzjonijiet konġenitali maġġuri (4.3%), meta mqabbla ma' grupp ta' referenza li ma kinux qed jiehdu AEDs (1.4%). Barra dan, dejta minn studji oħra tindika li, meta mqabbel mal-monoterapija, hemm żieda fir-riskju ta' effetti teratoġeniċi assoċjati mal-użu ta' AEDs fit-terapija ta' kombinazzjoni.

Qabel il-bidu tal-kura b'topiramate f'mara f'età li jista' jkollha t-tfal, għandu jsir ittestjar għat-tqala u għandu jingħata parir dwar metodu effettiv hafna ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjent għandu jiġi infurmat b'mod shih dwar ir-riskji marbuta mal-użu ta' topiramate waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

- Sezzjoni 4.6

[...]

Riskju marbut ma' topiramate

Topiramate kien teratoġeniku fil-ġrieden, fil-firien u fil-fniek (ara sezzjon 5.3). Fil-firien, topiramate jgħaddi għal ġol-plaċenta.

Fil-bnedmin, topiramate jgħaddi għal ġol-plaċenta u ġew irrappurtati konċentrazzjonijiet simili fil-kurdun u fid-demem tal-omm.

Dejta klinika minn reġistri tat-tqala tindika li t-trabi esposti għal monoterapija b'topiramate għandhom:

- Riskju akbar ta' malformazzjonijiet konġenitali (b'mod partikolari *cleft lip/palate* (qasma fix-xoffa/fis-saqaf tal-halq), hypospadias u anomaliji li jinvolvu sistemi diversi tal-ġisem) wara esponiment waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Id-dejta mir-reġistru tal-Amerika ta' Fuq dwar Mediċini Antiepilettiċi għal monoterapija b'topiramate uriet prevalenza ~~incidenza~~ ta' madwar 3 darbiet aktar malformazzjonijiet konġenitali maġġuri (**4.3%**), meta mqabbla ma' grupp ta' referenza li ma kinux qed jiehdu AEDs (**1.4%**). Barra dan, dejta minn studji oħra tindika li, meta mqabbla ma' monoterapija, hemm żieda fir-riskju ta' effetti teratoġeniċi assoċjati mal-użu ta' AEDs f'terapija ta' kombinazzjoni. **Ir-riskju ġie rrappurtat li kien jiddependi mid-doża; l-effetti ġew irrappurtati fid-dożi kollha. F'nisa kkurati b'topiramate li kellhom tarbija b'malformazzjoni konġenitali, jidher li hemm żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet fi tqaliet sussegwenti meta jkunu esposti għal topiramate.**
- Prevalenza oghla ta' piż baxx tat-twelid (<2500 gramma) mqabbla mal-grupp ta' riferenza.
- Żieda fil-prevalenza li t-tarbija tkun żgħira għaż-żmien tat-tqala (SGA *small for gestational age*; iddefinit bħala piż tat-twelid inqas mill-10^{ar} punt percentwali irrangat għaż-żmien tat-tqala

taghhom, stratifikat skont is-sess tat-tarbija). Il-konsegwenzi fit-tul tas-sejbiet ta' SGA ma setghux jigu determinati.

Huwa rrakkomandat li nisa f'età fejn jistghu johorġu tqal jużaw kontraċezzjoni effettiva hafna (ara sezzjoni 4.5) u qis għażliet terapewtiċi alternattivi.

[...]

Treddigh

Studji fl-annimali wrew tnehhija ta' topiramate mal-halib. It-tnehhija ta' topiramate mal-halib uman ma gietx evalwata fi studji kkontrollati. Osservazzjonijiet limitati f'pazjenti jissuġġerixxu tnehhija estensiva ta' topiramate mal-halib tas-sider. **Effetti li ġew osservati fi trabi tat-twelid sa żmien xahar/trabi minn età ta' xahar sa' sentejn (2) li qed jitreddghu minn ommijiet ikkurati jinkludu dijarea, hedla tan-nghas, irritabilità u żieda mhux adegwata fil-piż.** Minhabba li hafna prodotti mediċinali jitnehhew mal-halib tas-sider, **Għalhekk**, għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titwaqqafx/ma tittehidx it-terapija b'topiramate wara li titqies l-importanza li l-prodott mediċinali għandu għall-omm (sezzjoni 4.4).

- Sezzjoni 4.8 (taht it-tabella)

[...]

Malformazzjonijiet kongenitali u restrizzjonijiet fit-tkabbir tal-fetu (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.6).

Fuljett ta' Taghrif

Il-kliem għandu jiġi emendat kif ġej:

2. X'għandek tkun taf qabel tiehu X

Tihux X

- jekk inti allergiku għal topiramate jew għal xi sustanza ohra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- għall-prevenzjoni tal-emigranja: jekk inti tqila jew **jekk inti tista' tohroġ tqila mara f'età li jista' jkollok it-tfal sakemm mhux qed iżda m'intix qed** tuża kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjoni 'Tqala u treddigh' għal aktar informazzjoni). **Inti għandek tkellem lit-tabib tiegħek dwar l-ahjar tip ta' kontraċezzjoni li għandek tuża waqt li tkun qed tiehu X.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu X jekk inti:

- ...
- qed **tiehu X biex tikkura l-epilessija u inti tqila jew inti mara f'età li jista' jkollok it-tfal** tista' tohroġ tqila (ara sezzjoni 'Tqala u treddigh' għal aktar informazzjoni)

Mediċini ohra u X

...

B'mod speċjali għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti qed tiehu:

- ...
- Pilloli għall-kontroll tat-tqala. X jista' jġieghel il-pilloli tiegħek tal-kontroll tat-tqala jkun anqas effettivi. **Inti għandek tkellem lit-tabib tiegħek dwar l-ahjar tip ta' kontraċezzjoni li għandek tuża waqt li inti tkun qed tiehu X.**

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tieghek għall-parir qabel tiehu din il-medicina.

Prevenzjoni tal-emigranja:

X jista' jagħmel hsara lit-tarbija mhux imwiela. Inti m'għandekx tuża X jekk inti tqila. Inti m'għandekx tuża X għall-prevenzjoni tal-emigranja jekk inti mara f'età li jista' jkollok it-tfal sakemm mhux qed tuża kontraċezzjoni effettiva. Kellem lit-tabib tieghek dwar l-ahjar tip ta' kontraċezzjoni u dwar jekk X huwiex tajjeb għalik. Qabel il-bidu tat-trattament b'X għandu jsir test tat-tqala.

Trattament tal-epilessija:

Jekk inti mara f'età li jista' jkollok it-tfal inti għandek tkellem lit-tabib tieghek dwar kuri possibbli ohra minflok X. Jekk tittiehed deċiżjoni biex jintuża X, inti għandek tuża kontraċezzjoni effettiva. Kellem lit-tabib tieghek dwar l-ahjar metodu ta' kontraċezzjoni li għandek tuża waqt li tkun qed tiehu X. Qabel il-bidu tat-trattament b'X għandu jsir test tat-tqala. It-tabib tieghek se jiddiskuti mieghek l-użu ta' kontraċettivi, u se jiddiskuti wkoll jekk X huwiex tajjeb għalik.

Kellem lit-tabib tieghek jekk tixtieq tingqabad tqila.

Bhal ma jgħri b'medicini antiepilettici ohra, hemm riskju ta' hsara lit-tarbija mhux imwiela jekk X jintuża waqt it-tqala. Aċċerta ruhek li r-riskji u l-benefiċċji li tuża X għall-epilessija waqt it-tqala huma ċari hafna.

- **Jekk inti tiehu X matul it-tqala, it-tarbija tieghek għandha riskju akbar ta' difetti tat-twelid, b'mod partikolari, *cleft lip* (qasma fix-xoffa ta' fuq) u *cleft palate* (qasma fis-saqaf tal-halq). Subien tat-twelid jista' jkollhom ukoll malformazzjoni tal-pene (hypospadias). Dawn id-difetti jistgħu jiżviluppaw kmieni fit-tqala, anke qabel ma inti tinduna li inti tqila.**
- **Jekk inti tiehu X waqt it-tqala, it-tarbija tieghek tista' tkun iżgħar minn dak mistenni meta titwieled. Kellem lit-tabib tieghek jekk inti għandek xi mistoqsijiet dwar dan ir-riskju waqt it-tqala.**
- **Jista' jkun hemm medicini ohra biex jitrattaw il-kundizzjoni tieghek li għandhom riskju aktar baxx ta' difetti tat-twelid.**
- **Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk inti tingqabad tqila waqt li inti tkun qed tiehu X. Inti u t-tabib tieghek għandkom tiddeċiedu jekk intix se tkompli tiehu X waqt li inti tqila.**

Inti m'għandekx tiehu X għall-prevenzjoni tal-emigranja jekk inti tqila jew jekk tista' tingqabad tqila u inti m'intix tuża kontraċezzjoni effettiva.

Treddigh

Is-sustanza attiva f'X (topiramate) tghaddi fil-halib tas-sider. Dehru effetti fi trabi li kienu qed jitreddghu minn ommijiet ikkurati, inkluż dijarea, jkunu bi ngras, jkunu irritabbli u zieda batuta fil-piż. Għalhekk, it-tabib tieghek se jiddiskuti mieghek jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew jekk għandekx twaqqaf it-trattament b'X. It-tabib tieghek se jqis l-importanza tal-medicina għall-omm u r-riskju għat-tarbija.

Ommijiet li jreddghu waqt li jkunu qed jiehdu X għandhom jgħidu lit-tabib tagħhom kemm jista' jkun malajr jekk it-tarbija tagħhom jkollha xi haġa mhux tas-soltu.

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Settembru 2017
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	29 ta' Ottubru 2017
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	28 ta' Diċembru 2017