

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor topiramaat, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het is bekend dat topiramaat teratogeen en foetotoxisch is. Tijdens de rapportageperiode van de PSUR werd een signaal 'laag gewicht voor de zwangerschapsduur (SGA - *small for gestational age*)' bevestigd op basis van literatuurgegevens. Het PRAC was het erover eens dat deze informatie, in combinatie met een toegenomen blootstelling aan topiramaat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tijdens de rapportageperiode, de noodzaak van aanvullende tekst in rubriek 4.4 van de productinformatie rechtvaardigt om meer nadruk te leggen op de waarschuwingen voor teratogeniteit. Wat betreft het risico van teratogeniteit suggereren gegevens die voor en tijdens de betreffende PSUR-periode zijn gepubliceerd ook dat topiramaat bij de mens de placenta passeert. Verder wijzen de gegevens ook op een mogelijke dosis-effectrelatie betreffende het risico van malformaties en een tendens in de richting van een hoger risico op zich herhalende malformaties bij zwangerschappen met blootstelling aan topiramaat. Gezien deze informatie stemde het PRAC ermee in om aan rubriek 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken aanbevelingen toe te voegen voor de controle van de blootstelling tijdens zwangerschap. De informatie over borstvoeding is eveneens geactualiseerd, om de gemelde gevallen van geneesmiddelblootstelling tijdens borstvoeding en in de publicatie van Westergren et al., 2014 weer te geven.

Tot slot was het PRAC het erover eens dat er onder de bijwerkingentabel in rubriek 4.8 een opmerking dient te worden geplaatst over de waargenomen bijwerkingen congenitale malformaties en foetale groeibeperking.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor topiramaat is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) topiramaat bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die topiramaat bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Er dient een waarschuwing te worden toegevoegd, en wel als volgt:

[...]

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Topiramaat kan bij de foetus schade en groeibeperking veroorzaken (*small for gestational age* en een laag geboortegewicht) als het aan een zwangere vrouw wordt toegediend. De gegevens voor topiramaat-monotherapie uit het *North American Antiepileptic Drug* zwangerschapsregister lieten een ongeveer driemaal zo hoge prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen zien (4,3%) in vergelijking met een referentiegroep die geen anti-epileptica innam (1,4%). Bovendien wijzen gegevens uit andere studies erop dat het gebruik van anti-epileptica in combinatietherapie - in vergelijking met monotherapie - geassocieerd is met een verhoogd risico op teratogene effecten.

Alvorens behandeling met topiramaat te starten bij een vrouw in de vruchtbare leeftijd dient er een zwangerschapstest plaats te vinden en dient er een zeer effectieve vorm van anticonceptie te worden geadviseerd (zie rubriek 4.5). De patiënt dient volledig te worden geïnformeerd over de risico's die verbonden zijn aan het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 4.6).

- Rubriek 4.6

[...]

Risico verbonden aan topiramaat

Topiramaat is teratogeen gebleken bij muizen, ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). Bij ratten passeert topiramaat de placenta.

Bij mensen passeert topiramaat de placenta en zijn er vergelijkbare concentraties gemeld in bloed uit de navelstreng en matернаal bloed.

Klinische gegevens uit zwangerschapsregisters geven aan dat zuigelingen die blootgesteld worden aan topiramaat-monotherapie:

- een verhoogd risico hebben op aangeboren afwijkingen (in het bijzonder een gespleten lip/gehemelte, hypospadie en afwijkingen aan diverse lichaamssystemen) na blootstelling tijdens het eerste trimester. De gegevens voor topiramaat-monotherapie uit het *North American Antiepileptic Drug* zwangerschapsregister lieten een ongeveer driemaal zo hoge ~~incidentie~~ **prevalentie** van ernstige aangeboren afwijkingen zien **(4,3%)** in vergelijking met een referentiegroep die geen anti-epileptica innam **(1,4%)**. Bovendien wijzen gegevens uit andere studies erop dat het gebruik van anti-epileptica in combinatietherapie - in vergelijking met monotherapie - geassocieerd is met een verhoogd risico op teratogene effecten. **Er is gemeld dat het risico dosisafhankelijk is; bij alle doseringen werden effecten waargenomen. Bij vrouwen die met topiramaat waren behandeld en die een kind met aangeboren afwijkingen hadden gekregen, blijkt er een verhoogd risico te zijn op afwijkingen in volgende zwangerschappen waarin zij worden blootgesteld aan topiramaat.**

- een hogere prevalentie hebben van een laag geboortegewicht (< 2500 gram) vergeleken met een referentiegroep.
- een verhoogde prevalentie hebben van een laag gewicht voor de zwangerschapsduur (SGA - *small for gestational age*; gedefinieerd als een geboortegewicht onder de 10^{de} percentiel, gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur en gestratificeerd naar geslacht). De gevolgen van deze SGA-bevindingen op lange termijn konden niet worden vastgesteld.

~~Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aangeraden zeer effectieve contraceptie te gebruiken (zie rubriek 4.5) en alternatieve therapeutische opties te overwegen.~~

[...]

Borstvoeding

In onderzoek bij dieren is uitscheiding van topiramaat in de melk aangetoond. Uitscheiding van topiramaat in moedermelk bij de mens is niet geëvalueerd in gecontroleerde studies. Beperkte waarnemingen bij patiënten suggereren dat er uitgebreide uitscheiding van topiramaat in de moedermelk plaatsvindt. **Effecten die zijn waargenomen bij neonaten/baby's die borstvoeding kregen van behandelde moeders zijn onder andere diarree, slaperigheid, prikkelbaarheid en onvoldoende gewichtstoename.** Aangezien vele geneesmiddelen via de moedermelk worden ~~uitgescheiden~~ **Er** moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met topiramaat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het belang van het geneesmiddel voor de moeder in overweging moet worden genomen (zie rubriek 4.4).

- Rubriek 4.8 (onder de tabel)

[...]

Aangeboren afwijkingen en foetale groeibeperking (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.6).

Bijsluiter

De tekst dient als volgt geamendeerd te worden:

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor topiramaat of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Voor het voorkomen van migraine: als u zwanger bent of als u ~~zwanger kunt worden~~ **een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, tenzij u** en geen doeltreffende anticonceptie gebruikt (zie rubriek 'zwangerschap en borstvoeding' voor verdere informatie). **Bespreek met uw arts welke soort anticonceptie u het best kunt toepassen zolang u X gebruikt.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u:

- ...
- **X gebruikt voor de behandeling van epilepsie en u** zwanger bent of **een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent** ~~zwanger kunt worden~~ (zie rubriek 'zwangerschap en borstvoeding' voor meer informatie)

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

...

Vertel het uw arts of apotheker in het bijzonder als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- ...

- anticonceptiepillen ('de pil'). X kan uw anticonceptiepillen minder werkzaam maken. **Bespreek met uw arts welke soort anticonceptie u het best kunt toepassen zolang u X gebruikt.**

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Voorkomen van migraine:

X kan schadelijk zijn voor een ongeboren kind. U mag X niet gebruiken als u zwanger bent. U mag X niet gebruiken om migraine te voorkomen als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, tenzij u doeltreffende anticonceptie toepast. Besprek met uw arts welke soort anticonceptie u het best kunt toepassen en of X geschikt is voor u. Voor het begin van de behandeling met X moet er een zwangerschapstest worden gedaan.

Behandeling van epilepsie:

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, dient u met uw arts te overleggen over andere mogelijke behandelingen in plaats van X. Als er is besloten om X te gebruiken, moet u doeltreffende anticonceptie toepassen. Besprek met uw arts welke soort anticonceptie u het best kunt toepassen zolang u X gebruikt. Voor het begin van de behandeling met X moet er een zwangerschapstest worden gedaan. Uw arts zal het gebruik van anticonceptiemiddelen met u bespreken. Ook zal uw arts met u bespreken of X geschikt is voor u.

Neem contact op met uw arts als u zwanger wilt worden.

Net als bij andere geneesmiddelen tegen epilepsie is er een risico schade toe te brengen aan het ongeboren kind als X tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Zorg ervoor dat u goed weet wat de risico's en voordelen zijn van het gebruik van X voor epilepsie tijdens de zwangerschap.

- **Als u X gebruikt tijdens uw zwangerschap, heeft uw baby een hoger risico op aangeboren afwijkingen, in het bijzonder een 'hazenlip' (een gespleten bovenlip) en een gespleten gehemelte (een spleet in de bovenwand van de mondholte). Pasgeboren jongetjes kunnen ook een afwijking aan de penis hebben (hypospadie). Deze afwijkingen kunnen al vroeg in de zwangerschap ontstaan, zelfs al voordat u weet dat u zwanger bent.**
- **Als u X gebruikt tijdens uw zwangerschap, kan het zijn dat uw baby kleiner is bij de geboorte dan verwacht. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over dit risico tijdens de zwangerschap.**
- **Het is mogelijk dat er andere geneesmiddelen zijn om uw aandoening te behandelen, met een lager risico op aangeboren afwijkingen.**
- **Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt terwijl u X gebruikt. U en uw arts dienen samen te besluiten of u doorgaat met het gebruik van X als u zwanger bent.**

Neem dit middel niet voor het voorkomen van migraine als u zwanger bent of als u zwanger kunt worden en geen doeltreffende anticonceptie gebruikt.

Borstvoeding

De werkzame stof in X (topiramaat) komt in de moedermelk terecht. Bij baby's die borstvoeding kregen van behandelde moeders zijn effecten gezien, waaronder diarree, slaperigheid, prikkelbaarheid en weinig gewichtstoename. Daarom zal uw arts met u bespreken of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of met de behandeling met X. Uw arts zal daarbij rekening houden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder en het risico voor de baby.

Moeders die borstvoeding geven terwijl ze X gebruiken, moeten de arts zo snel mogelijk raadplegen als ze bij de baby iets ongewoons opmerken.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	29 oktober 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	28 december 2017