

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for topiramat er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Det er kjent at topiramat er teratogent og føtotoksisk. I PSUR-rapporteringsperioden ble signalet "liten i forhold til alder basert på svangerskapsuke (SGA)" bekreftet basert på litteratordata. PRAC støtter at denne informasjonen, sett i sammenheng med en økt eksponering av topiramat til kvinner i fertil alder i rapporteringsperioden, berettiger behovet for tillegg av tekst i pkt. 4.4 i produktinformasjonen for å forsterke advarselen om teratogenitet.

I forhold til teratogen risiko indikerer data publisert før og i løpet av den aktuelle PSUR-perioden også at topiramat passerer placenta hos mennesker. Videre indikerer data også en mulig dose-effektsammenheng med hensyn til risiko for misdannelser, og det er en tendens til høyere risiko for gjentatte misdannelser i svangerskap med eksponering for topiramat. I lys av dette støtter PRAC at anbefalinger for håndtering av eksponering under graviditet legges til i pkt. 4.6 i preparatomtalen. Informasjonen vedrørende amming har også blitt oppdatert for å gjenspeile de rapporterte tilfellene av legemiddeleksponering ved amming og publikasjonen til Westergren et al., 2014. Til sist støtter PRAC at det legges til en merknad under bivirkningstabellen i pkt. 4.8 for å gjenspeile de observerte bivirkningene medfødte misdannelser og fosterveksthemming.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for topiramat mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder topiramat er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder topiramat er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Punkt 4.4

En advarsel skal legges til som følger:

[...]

Kvinner i fertil alder

Topiramat kan forårsake fosterskade og hemmet fostervekst (liten i forhold til alder basert på svangerskapsuke og lav fødselsvekt) når det gis til en gravid kvinne. Data fra det nordamerikanske svangerskapsregisteret for antiepileptika (North American Antiepileptic Drug pregnancy registry) viste omtrent 3 ganger høyere prevalens av signifikante medfødte misdannelser med topiramat monoterapi (4,3 %), sammenlignet med en referansegruppe som ikke brukte antiepileptika (1,4 %). I tillegg indikerer data fra andre studier at det er en økt risiko for teratogene effekter forbundet med bruk av antiepileptika i kombinasjonbehandling sammenlignet med monoterapi.

Før oppstart av behandling med topiramat hos en kvinne i fertil alder bør det tas en graviditetstest og anbefales å bruke en svært sikker prevensjonsmetode (se pkt. 4.5). Pasienten skal informeres grundig om risiko forbundet med bruk av topiramat under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).

- Punkt 4.6

[...]

Risiko relatert til topiramat

Topiramat var teratogent hos mus, rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Topiramat passerer placentabarrieren hos rotter.

Hos mennesker passerer topiramat placenta, og det er rapportert tilsvarende konsentrasjoner i navlestrengs- og mors blod.

Kliniske data fra svangerskapsregistre indikerer at spedbarn eksponert for topiramat monoterapi har:

- En økt risiko for medfødte misdannelser (spesielt leppe/gane-spalte, hypospadi og anomalier som omfatter ulike kroppsdeler) etter eksponering i første trimester. Svangerskapsregisteret til "North American Antiepileptic Drug" viste omtrent tre ganger høyere ~~insidens~~ **prevalens** av signifikante medfødte misdannelser med topiramat monoterapi **(4,3 %)** sammenlignet med en referansegruppe som ikke brukte antiepileptika **(1,4 %)**. I tillegg indikerer data fra andre studier på at det er en økt risiko for teratogene effekter forbundet med bruk av antiepileptika i kombinasjonsbehandling sammenlignet med monoterapi. **Risikoen er rapportert å være doseavhengig. Effekter ble observert ved alle doser. Hos kvinner behandlet med topiramat, som har fått et barn med en**

medfødt misdannelse, synes det å være en økt risiko for misdannelser i påfølgende svangerskap med eksponering for topiramat.

- En høyere prevalens av lav fødselsvekt (<2500 gram) sammenlignet med en referansegruppe.
- En økt prevalens av å være liten i forhold til alder basert på svangerskapsuke (definert som fødselsvekt under 10. persentilen korrigert for svangerskapsuke, stratifisert etter kjønn). Følgene av disse funnene på lang sikt kunne ikke anslås.

Det anbefales at kvinner i fertil alder bruker svært effektiv prevensjon (se pkt. 4.5) og vurderer alternative terapivalg.

[...]

Amming

Dyrestudier har vist at topiramat skilles ut i melk. Utskillelse av topiramat i human melk er ikke undersøkt i kliniske studier. Begrensede observasjoner av pasienter i kontrollerte studier tyder på en betydelig utskillelse av topiramat i brystmelk. **Effekter som er observert hos nyfødte/spedbarn ammet av behandlede mødre omfatter diaré, døsighet, irritabilitet og utilstrekkelig vektøkning.** Mange legemidler utskilles i brystmelk og med tanke på **Tatt i betraktning** legemidlets betydning for moren må det derfor tas en avgjørelse om hvorvidt ammingen bør avbrytes eller om en skal avslutte/avstå fra-behandling med topiramat (se pkt. 4.4).

- Punkt 4.8 (under tabell)

[...]

Medfødte misdannelser og hemming av fostervekst (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Pakningsvedlegg

Tekst skal endres som følger:

2. Hva du må vite før du bruker X

Bruk ikke X

- dersom du er allergisk overfor topiramat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- for forbygging av migrene; hvis du er gravid, eller **hvis du har mulighet for å bli gravid er en kvinne i fruktbar alder, med mindre du og ikke bruker sikker prevensjon (se punktet "Graviditet og amming" for ytterligere informasjon). Du bør rådføre deg med legen om hvilken prevensjonstype som er best å bruke mens du tar X.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar X dersom du:

- ...
- **bruker X til behandling av epilepsi og du er gravid eller kvinne i fruktbar alder** kan komme til å bli gravid (se punktet "Graviditet og amming" for ytterligere informasjon)

Andre legemidler og X

...

Snakk med lege eller apotek spesielt hvis du tar:

- ...
- p-piller. X kan redusere effekten av p-pillene dine. **Du bør rådføre deg med legen om hvilken prevensjonstype som er best å bruke mens du tar X.**

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Forebyggelse av migrene:

X kan skade et ufødt barn. Du må ikke bruke X dersom du er gravid. Du må ikke bruke X forebyggende mot migrene hvis du er en kvinne i fruktbar alder, med mindre du bruker sikker prevensjon. Rådfør deg med legen om hvilken prevensjonstype som er best og om X passer for deg. Før oppstart av behandling med X bør det tas en graviditetstest.

Behandling av epilepsi:

Hvis du er en kvinne i fruktbar alder skal du rådføre deg med legen om andre mulige behandlinger i stedet for X. Dersom det tas en beslutning om å bruke X, må du bruke sikker prevensjon. Rådfør deg med legen om hvilken prevensjonstype som er best å bruke mens du tar X. Før oppstart av behandling med X bør det tas en graviditetstest. Legen din vil diskutere bruk av prevensjon med deg, samt diskutere om X passer for deg.

Rådfør deg med legen hvis du ønsker å bli gravid.

Som for andre antiepileptika er det en risiko for å skade fosteret dersom X blir brukt under svangerskapet. Forsikre deg om at du er fullstendig klar over nytten og risikoen ved å bruke X for epilepsi under svangerskapet.

- **Hvis du bruker X under svangerskapet, har barnet ditt høyere risiko for medfødte skader, spesielt leppespalte (spalte i overleppen) og ganespalte (spalte i ganetaket i munnen). Nyfødte gutter kan også ha en misdannelse i penis (hypospadi). Disse skadene kan utvikles tidlig i svangerskapet, selv før du vet at du er gravid.**
- **Hvis du bruker X mens du er gravid, kan barnet ditt være mindre enn forventet ved fødsel. Rådfør deg med legen hvis du har spørsmål om denne risikoen under graviditeten.**
- **Det kan finnes andre legemidler til behandling av tilstanden din, som har lavere risiko for å gi medfødte skader på barnet.**
- **Rådfør deg med legen umiddelbart hvis du blir gravid mens du tar X. Du og legen avgjør om du skal fortsette å ta X mens du er gravid.**

Du må ikke ta X forebyggende mot migrene hvis du er gravid eller har mulighet for å bli gravid og du ikke bruker sikker prevensjon.

Amming

Virkestoffet i X (topiramat) går over i morsmelk hos mennesker. Det er sett effekter hos spedbarn ammet av behandlede mødre, inkludert diaré, søvnighet, irritabilitet og dårlig vektøkning. Legen vil derfor diskutere med deg om du skal avstå fra amming eller avstå fra behandling med X. Legen vil ta i betraktning legemidlets betydning for deg og risikoen for barnet.

Mødre som ammer samtidig som de bruker X må informere legen så snart som mulig dersom barnet opplever noe uvanlig.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møte september 2017
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	29. oktober 2017
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	28. desember 2017