

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para topiramato, as conclusões científicas são as seguintes:

O topiramato é conhecido como sendo teratogénico e fetotóxico. Durante o período de notificação do RPS, o sinal “pequeno para a idade gestacional (PIG)” foi confirmado com base em dados recolhidos da literatura. O PRAC concordou que esta informação, em conjunto com um aumento da exposição ao topiramato envolvendo mulheres em idade fértil durante o período de notificação, justifica a necessidade de informação adicional na secção 4.4 da informação do medicamento para reforçar as precauções relacionadas com a teratogenicidade.

Relativamente ao risco teratogénico, os dados publicados antes e durante o período abrangido pelo RPS também sugerem que o topiramato atravessa a placenta humana. Além disso, os dados também indicam uma possível relação dose-efeito relativamente ao risco de malformações e uma tendência para um maior risco de malformações recorrentes em grávidas expostas ao topiramato. Com base nestes dados, o PRAC concordou em adicionar na secção 4.6 do RCM recomendações acerca da gestão da exposição durante a gravidez. A informação acerca da amamentação foi também atualizada de modo a refletir os casos notificados de exposição ao medicamento durante a amamentação e a publicação de Westergren et al., 2014.

Por último, o PRAC concordou que devia ser adicionada uma nota abaixo da tabela de reações adversas da secção 4.8 que reflita as reações adversas observadas de malformações congénitas e restrição do crescimento fetal.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao topiramato, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) topiramato se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm topiramato estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência de acordo com o seguinte:

[...]

Mulheres em idade fértil

O topiramato pode causar danos fetais e restrições no crescimento fetal (pequenos para a idade gestacional e baixo peso à nascença) quando é administrado a uma mulher grávida. Os dados do registo de gravidez do Grupo de Medicamentos Antiepiléticos Norte Americanos acerca do topiramato em monoterapia demonstraram uma prevalência de malformações congénitas major aproximadamente 3 vezes superior (4,3%) quando comparado com um grupo de referência que não tomava MAEs (1,4%). Adicionalmente, dados de outros estudos indicam que, quando comparado com a monoterapia, existe um risco aumentado de efeitos teratogénicos associado à utilização de MAEs em politerapia.

Antes de iniciar o tratamento com topiramato numa mulher em idade fértil, deve ser feito um teste de gravidez e aconselhadas medidas contraceptivas altamente eficazes (ver secção 4.5). O doente deve ser plenamente informado acerca dos riscos relacionados com o uso de topiramato durante a gravidez (ver secção 4.3 e 4.6).

- Secção 4.6

[...]

Risco relacionado com o topiramato

O topiramato é teratogénico em ratinhos, ratos e coelhos (ver secção 5.3). Em ratos, o topiramato atravessa a barreira placentária.

Em humanos, o topiramato atravessa a placenta e foram notificadas concentrações similares no cordão umbilical e no sangue materno.

Dados clínicos obtidos a partir de registos de gravidez indicam que os lactentes expostos ao topiramato em monoterapia apresentam:

- um risco aumentado de malformações congénitas (particularmente, fissuras no lábio/palato, hipospadias e anomalias envolvendo vários sistemas corporais), após exposição durante o primeiro trimestre da gravidez. Os dados dos registos de gravidez obtidos a partir do grupo de Medicamentos Antiepiléticos Norte Americanos com topiramato em monoterapia demonstraram uma ~~incidência~~ **prevalência** de malformações congénitas maiores aproximadamente 3 vezes superior **(4,3%)**, quando comparado com um grupo de referência que não esteja a tomar MAEs **(1,4%)**. Adicionalmente, dados de outros estudos indicam que, quando comparado com a monoterapia, existe um risco aumentado de efeitos teratogénicos associados à utilização de MAEs em politerapia. **O risco foi notificado como sendo dependente da dose; foram observados efeitos em todas as doses. Em mulheres tratadas com topiramato que tiveram um filho com malformações congénitas, parece haver um risco aumentado de malformações em gravidezes subsequentes quando expostas ao topiramato.**

- Uma prevalência maior de baixo peso no recém-nascido aquando do nascimento (<2500 gramas), comparativamente com o grupo de referência.
- Um aumento da prevalência de ser pequeno para a idade gestacional (PIG; definido como peso aquando do nascimento abaixo do percentil 10 corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo). As consequências a longo prazo dos resultados de PIG não podem ser determinadas.

~~É recomendado que as mulheres em risco de engravidar utilizem um método contraceutivo altamente eficaz (ver secção 4.5) e considerem opções terapêuticas alternativas.~~

[...]

Amamentação

Os estudos em animais demonstraram a excreção do topiramato no leite. A excreção do topiramato no leite humano não foi avaliada em estudos controlados. Um número limitado de observações em doentes sugere uma excreção extensa do topiramato no leite materno. **Os efeitos observados em recém-nascidos/lactentes amamentados por mães tratadas incluem diarreia, sonolência, irritabilidade e ganho de peso inadequado.** ~~Uma vez que existem inúmeros medicamentos excretados no leite materno,~~ **Consequentemente,** deve ser tomada uma decisão quanto à interrupção do aleitamento ou do tratamento com topiramato, tendo em consideração a importância do medicamento para a mãe (ver secção 4.4).

- Secção 4.8 (debaixo da tabela)

[...]

Malformações congénitas e restrições no crescimento fetal (ver secção 4.4 e secção 4.6).

Folheto Informativo

O texto deve ser alterado da seguinte forma:

2. O que precisa de saber antes de tomar X

Não tome X

- se tem alergia ao topiramato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- na prevenção da enxaqueca: se está grávida ou ~~se poderá ficar~~ **é uma mulher em idade fértil, a menos que esteja** ~~mas não está~~ a utilizar contraceção eficaz (para mais informações, ver secção “Gravidez e aleitamento”). **Deve falar com o seu médico acerca de qual o melhor tipo de contraceção a utilizar enquanto estiver a tomar X.**

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar X se:

- ...
- **está a tomar X para tratar epilepsia e** está grávida ou **é uma mulher em idade fértil** ~~pode engravidar~~(ver a secção “Gravidez e amamentação” para mais informações)

Outros medicamentos e X

...

Diga ao seu médico ou farmacêutico se está especialmente a tomar:

- ...
- pílulas contraceptivas. X pode diminuir a eficácia da sua pílula. **Deve falar com o seu médico acerca de qual o melhor tipo de contraceção a utilizar enquanto estiver a tomar X.**

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Prevenção da enxaqueca:

X pode prejudicar um bebé por nascer. Não deve utilizar X se está grávida. Não deve usar X para a prevenção da enxaqueca se é uma mulher em idade fértil a menos que esteja a usar contraceção eficaz. Fale com o seu médico acerca de qual o melhor tipo de contraceção e se X é adequado para si. Deve ser realizado um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com X.

Tratamento da epilepsia:

Se é uma mulher em idade fértil deve falar com o seu médico acerca de outros tratamentos possíveis em vez de X. Se a decisão for a de utilizar X, deve utilizar contraceção eficaz. Fale com o seu médico acerca de qual o melhor tipo de contraceção a utilizar enquanto estiver a tomar X. Deve ser realizado um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com X. O seu médico irá discutir consigo a utilização de contraceptivos, bem como se a utilização de X é adequada para si.
Fale com o seu médico se desejar engravidar.

Tal como outros medicamentos antiepiléticos, existe um risco de causar dano ao feto se X for tomado durante a gravidez. Certifique-se que está bem informada acerca dos riscos e benefícios de tomar X para a epilepsia durante a gravidez.

- **Se tomar X durante a gravidez, o seu bebé tem um maior risco de ter defeitos à nascença particularmente lábio leporino (fenda no lábio superior) e fenda palatina (fenda no céu da boca). Os recém-nascidos rapazes podem também ter uma malformação no pénis (hipospádia). Estes defeitos podem desenvolver-se numa fase inicial da gravidez, até mesmo antes de saber que está grávida.**
- **Se tomar X durante a gravidez, o seu bebé pode ser mais pequeno à nascença do que o esperado. Fale com o seu médico se tem dúvidas acerca deste risco durante a gravidez.**
- **Podem existir outros medicamentos para tratar a sua condição que tenham um risco inferior de defeitos à nascença.**
- **Informe imediatamente o seu médico se ficar grávida enquanto está a tomar X. Você e o seu médico devem decidir se vai continuar a tomar X enquanto estiver grávida.**

Não deve tomar X para a prevenção da enxaqueca se está grávida ou pode estar grávida e não está a utilizar contraceção eficaz.

Amamentação

A substância ativa de X (topiramato) passa para o leite materno. Foram observados efeitos em bebés amamentados por mães tratadas, incluindo diarreia, sonolência, irritabilidade e um fraco aumento de peso. Assim, o seu médico vai discutir consigo sobre se não vai amamentar ou se não vai continuar o tratamento com X. O seu médico vai ter em atenção a importância do medicamento para a mãe e o risco para o bebé.

As mães que amamentam enquanto estão a tomar X devem dizer ao seu médico o mais rapidamente possível, assim que notarem algo fora do normal com a criança.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2017
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	29 Outubro 2017
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	28 Dezembro 2017