

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru topiramat, concluziile științifice sunt următoarele:

Topiramat este cunoscut a avea efect teratogen și fetotoxic. În timpul perioadei de raportare a RPAS, a fost confirmat, pe baza datelor din literatură, un semnal "mic pentru vârsta gestațională" ("*Small for Gestational Age*, SGA"). PRAC a fost de acord că această informație, asociată, în timpul perioadei de raportare, unei expuneri crescute la topiramat implicând femei aflate la vârsta fertilă, justifică necesitatea informațiilor suplimentare la punctul 4.4 al informațiilor referitoare la medicament, pentru a întări avertismentele pentru prevenirea teratogenicității.

În ceea ce privește riscul teratogen, datele publicate înainte și în timpul perioadei acoperite de RPAS sugerează, de asemenea, că topiramatul traversează placenta umană. Mai mult, datele indică, de asemenea, o posibilă relație doză-efect cu privire la riscul de malformații și că există o tendință spre un risc mai mare de malformații recurente la sarcinile expuse la topiramat. În acest sens, PRAC a decis ca recomandările privind gestionarea expunerii în timpul sarcinii să fie adăugate la punctul 4.6 din Rezumatul caracteristicilor produsului. Informațiile referitoare la alăptare au fost, de asemenea, actualizate pentru a reflecta cazurile raportate și publicate de către Westergren și colab., 2014, referitoare la expunerea la medicament în timpul alăptării.

În plus, PRAC a convenit că trebuie adăugată o notă sub tabelul de reacții adverse de la punctul 4.8, pentru a include malformațiile congenitale și restricțiile de creștere fetală, ca reacții adverse observate la medicament.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru topiramat, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin topiramat este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin topiramat sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie adăugat un avertisment după cum urmează:

[...]

Femei aflate la vârsta fertilă

Topiramatul poate cauza afectarea fătului și restricții de creștere fetală (mic pentru vârsta gestațională și greutate mică la naștere) atunci când este administrat la o femeie gravidă. Datele din Registrul de sarcini expuse la medicamente antiepileptice din America de Nord pentru topiramat administrat în monoterapie, au demonstrat o creștere de aproximativ 3 ori a prevalenței malformațiilor congenitale majore (4,3%), comparativ cu un grup de referință, la care nu s-a administrat MAE (1,4%). În plus, datele din alte studii arată că, prin comparație cu administrarea în monoterapie, există un risc crescut de apariție a efectelor teratogene la utilizarea MAE în asociere.

Înainte de inițierea tratamentului cu topiramat la o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie efectuate teste de sarcină și recomandată o metodă contraceptivă foarte eficientă (vezi pct. 4.5). Pacienta trebuie informată complet asupra riscului asociat cu utilizarea topiramatului în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

- Punctul 4.6

[...]

Risc legat de topiramat

Studiile efectuate la șoareci, șobolani și iepuri au demonstrat efecte teratogene ale topiramatului (vezi pct. 5.3). La șobolani, topiramatul traversează bariera placentară.

La oameni, topiramatul traversează placenta, concentrații similare fiind raportate în sângele din cordonul ombilical și în sângele matern.

Datele clinice din registrele de sarcină indică faptul că copiii expuși monoterapiei cu topiramat au demonstrat:

- O creștere a incidenței malformațiilor congenitale majore (în special cheiloschizis/palatoschizis, hipospadias și anomalii ce implică diverse sisteme ale corpului) la expunerea în timpul primului trimestru de sarcină. Datele registrului de sarcini din America de Nord pentru monoterapia cu topiramat au demonstrat o creștere de 3 ori a ~~incidenței~~ **prevalenței** malformațiilor congenitale majore **(4,3%)**, comparativ cu incidența raportată la grupul de referință, care nu a fost tratat cu MAE **(1,4%)**. În plus, datele din alte studii indică posibilitatea existenței unui risc crescut de apariție a efectelor teratogene asociate cu utilizarea MAE în terapie de asociere, comparativ cu administrarea lor în monoterapie. **Riscul a fost raportat ca fiind dependent de doză; efectele au fost observate la toate dozele. La femeile la care s-a administrat topiramat, care au avut un copil cu o malformație congenitală, se pare că există un risc crescut de malformații la sarcinile ulterioare atunci când sunt expuse la topiramat.**
- Prevalența greutății mici la naștere (< 2500 grame) a fost mai mare comparativ cu grupul de referință.

- O prevalență crescută pentru vârsta gestațională mică (SGA; definește greutatea la naștere sub a 10-a percentilă corectată pentru vârsta gestațională, diferențiați pe sexe). Consecințele pe termen lung ale rezultatelor SGA-ului nu pot fi determinate.

~~Se recomandă ca femeile cu potențial fertil să utilizeze măsuri contraceptive adecvate și foarte sigure și să ia în considerare opțiunile terapeutice alternative.~~

[...]

Alăptarea

Studiile efectuate la animale au dovedit că topiramatul se elimină în laptele matern. Eliminarea topiramatului în laptele uman nu a fost evaluată în studii controlate. Observații limitate la pacienți sugerează o eliminare în proporție mare a topiramatului în laptele matern. **Efectele care au fost observate la nou-născuții/sugarii alăptați ale căror mame au primit tratament, includ diaree, somnolență, iritabilitate și creștere neadecvată în greutate.** Deoarece multe medicamente sunt eliminate în laptele matern, **Prin urmare**, trebuie să se decidă dacă se întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu topiramat, luând în considerare importanța medicamentului pentru mamă (vezi punctul 4.4).

- Punctul 4.8 (sub tabel)

[...]

Malformații congenitale și restricții de creștere fetală (vezi punctul 4.4 și punctul 4.6).

Prospect

Textul trebuie modificat după cum urmează:

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați X

Nu utilizați X

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la topiramat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- pentru a preveni migrena: dacă sunteți gravidă sau ~~puteți rămâne gravidă~~ **dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care** ~~dar nu~~ utilizați o metodă contraceptivă eficientă (vezi paragraful „Sarcina și alăptarea” pentru informații suplimentare). **Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de contracepție pe care să o utilizați în timp ce luați X.**

Atenționări și precauții

Înainte să luați X adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ...
- **luați X pentru tratamentul epilepsiei și** sunteți gravidă sau **sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă** ~~puteți rămâne gravidă~~ (vezi paragraful „Sarcina și alăptarea” pentru informații suplimentare).

X împreună cu alte medicamente

...

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- ...
- anticoncepționale orale. X poate afecta eficacitatea anticoncepționalelor orale. **Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de contracepție pe care să o utilizați în timp ce luați X.**

Sarcina și alăptarea

~~Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.~~

Prevenția migrenei:

X poate afecta un copil nenăscut. Nu trebuie să utilizați X dacă sunteți gravidă. Nu trebuie să utilizați X pentru prevenția migrenei dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, dacă nu utilizați metode eficace de contracepție. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de contracepție și dacă X este potrivit pentru dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu X, trebuie făcut un test de sarcină.

Tratamentul epilepsiei:

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre alte posibile tratamente în loc de X. Dacă este luată decizia de a utiliza X, trebuie să folosiți metode eficace de contracepție. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de contracepție pentru utilizarea în timpul tratamentului cu X. Înainte de a începe tratamentul cu X, trebuie făcut un test de sarcină. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre administrarea de contraceptive și dacă administrarea X este potrivită pentru dumneavoastră.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să rămâneți gravidă.

Similar altor medicamente antiepileptice, există un risc de a afecta copilul nenăscut dacă X este folosit în timpul sarcinii. Asigurați-vă că știți foarte bine riscurile și beneficiile utilizării X pentru tratamentul epilepsiei în timpul sarcinii.

- **Dacă luați X în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră are un risc mai mare de apariție a defectelor la naștere, în special cheiloschizis (buză de iepure - despicătură la nivelul buzei superioare) și palatoschizis (despicătură pe cerul gurii). Nou-născuții de sex masculin pot avea, de asemenea, o malformație a penisului (hipospadias). Aceste defecte pot apărea devreme în cursul sarcinii, chiar și înainte de a ști că sunteți gravidă.**
- **Dacă luați X în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră poate fi mai mic la naștere decât este de așteptat. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări despre acest risc în timpul sarcinii.**
- **Este posibil să existe alte medicamente care tratează afecțiunea dumneavoastră, cu risc mai mic de a determina defecte la naștere.**
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timp ce luați X. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți continua să luați X în timp ce sunteți gravidă.**

Nu trebuie să luați X pentru a preveni migrena dacă sunteți gravidă sau puteți rămâne gravidă și nu utilizați o metodă contraceptivă eficace.

Alăptarea

Substanța activă din X (topiramat) trece în laptele matern. Efectele observate la copiii alăptați ale căror mame au primit tratament, includ diaree, stare de somnolență, stare de iritabilitate și creștere în greutate redusă. Prin urmare, medicul trebuie să discute cu dumneavoastră dacă să întrerupeți fie alăptarea, fie tratamentul cu X. Medicul dumneavoastră va lua în considerare importanța medicamentului pentru mamă și riscul pentru copil.

Mamele care alăptează în timp ce iau X trebuie să spună medicului cât mai curând posibil dacă observă manifestări neobișnuite la copil.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Septembrie 2017
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	29 Octombrie 2017
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	28 Decembrie 2017