

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre topiramát sú vedecké závery nasledovné:

Je známe, že topiramát je teratogénny a toxický pre plod. V priebehu obdobia hlásenia PSUR bol na základe údajov z literatúry potvrdený signál „malá veľkosť na gestačný vek“ (SGA, *small for gestational age*). PRAC súhlasil, že táto informácia spolu so zvýšenou expozíciou topiramátu počas sledovaného obdobia, ktorá zahŕňala ženy v plodnom veku, si vyžaduje ďalšiu formuláciu v časti 4.4 informácie o lieku, aby sa zdôraznili preventívne upozornenia na teratogenitu.

V spojitosti s teratogénnym rizikom, údaje uverejnené pred obdobím pokrývajúcim PSUR a počas neho, tiež naznačujú, že topiramát prechádza u ľudí placentou. Údaje okrem toho poukazujú na možný vzťah medzi dávkou a vplyvom na riziko malformácií a že existuje tendencia zvýšeného rizika opakujúcich sa malformácií pri graviditách vystavených topiramátu. Vzhľadom na to PRAC súhlasil, že do časti 4.6 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa majú pridať odporúčania pre manažment expozície počas gravidity. Boli tiež aktualizované informácie o laktácii, aby odzrkadlili hlásené prípady expozície lieku počas laktácie a publikáciu od Westergren et al., 2014.

Na záver PRAC súhlasil, že sa má pod tabuľku nežiaducich reakcií v časti 4.8 pridať poznámka o pozorovaných nežiaducich reakciách na liek, t.j. vrodených malformáciách a obmedzení rastu plodu.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre topiramát je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich topiramát je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce topiramát, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie sa má pridať nasledovne:

[...]

Ženy v plodnom veku

Ked' sa topiramát podáva tehotnej žene, môže spôsobiť poškodenie plodu a obmedziť rast plodu (malá veľkosť na gestačný vek a nízka pôrodná hmotnosť). Údaje pre monoterapiu topiramátom z tehotenského registra North American Antiepileptic Drug preukázali približne 3-násobne vyššiu prevalenciu závažných vrodených malformácií (4,3 %) v porovnaní s referenčnou skupinou, ktorá neužívala antiepileptiká (1,4 %). Údaje z ďalších štúdií ďalej naznačujú, že v porovnaní s monoterapiou je zvýšené riziko teratogénnych účinkov spojených s použitím antiepileptík v kombinovanej terapii.

Pred začatím liečby topiramátom u ženy v plodnom veku, sa má urobiť tehotenský test a má sa odporučiť vysoko účinná antikoncepčná metóda (pozri časť 4.5). Pacientka má byť v plnej miere informovaná o rizikách súvisiacich s užívaním topiramátu počas gravidity (pozri časti 4.3 a 4.6).

- Časť 4.6

[...]

Riziko súvisiace s topiramátom

Topiramát bol teratogénny u myší, potkanov a králikov (pozri časť 5.3). U potkanov topiramát prechádzal cez placentárnu bariéru.

U ľudí prechádza topiramát placentou a v pupočnej šnúre a v krvi matky boli hlásené podobné koncentrácie.

Klinické údaje z tehotenských registrov naznačujú, že deti vystavené monoterapii topiramátom majú:

- Zvýšené riziko vrodených malformácií (obzvlášť rázštep pery/podnebia, hypospádia a anomálie týkajúce sa rozličných orgánových systémov) po expozícii v prvom trimestri. Údaje pre monoterapiu topiramátom z tehotenského registra North American Antiepileptic Drug preukázali približne 3-násobne vyššiu ~~incidenciu~~ prevalenciu závažných vrodených malformácií (4,3 %) v porovnaní s referenčnou skupinou, ktorá neužívala antiepileptiká (1,4 %). Údaje z ďalších štúdií ďalej naznačujú, že v porovnaní s monoterapiou je zvýšené riziko teratogénnych účinkov spojených s použitím antiepileptík v kombinovanej terapii. Riziko bolo hlásené ako na dávke závislé; účinky boli pozorované pri všetkých dávkach. U žien liečených topiramátom, ktoré mali dieťa s vrodenou malformáciou, sa objavuje zvýšené riziko malformácií v ďalších graviditách, keď sú vystavené vplyvu topiramátu.
- Vyšší výskyt nízkej pôrodnej hmotnosti (<2500 gramov) v porovnaní s referenčnou skupinou.
- Zvýšená prevalencia malej veľkosti na gestačný vek (SGA; definovaná ako pôrodná hmotnosť pod 10. percentilom korigovaná pre gestačný vek, stratifikovaná podľa pohlavia). Dlhodobé dôsledky nálezov SGA nebolo možné stanoviť.

Odporúča sa, aby ženy vo fertilnom veku používali vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.5) a zvážili iné liečebné možnosti.

[...]

Laktácia

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie topiramátu do materského mlieka. Vylučovanie topiramátu do materského mlieka u ľudí sa v kontrolovaných štúdiách nehodnotilo. Obmedzené pozorovania u pacientov naznačujú značné vylučovanie topiramátu do materského mlieka. **Účinky, ktoré boli pozorované u dojčených novorodencov/detí liečených matiek, zahŕňajú hnačku, ospalosť, podráždenosť a nedostatočný prírastok na hmotnosti.** Keďže veľa liekov sa u ľudí vylučuje do materského mlieka, **Z toho dôvodu** je nutné zvážiť, či ukončiť laktáciu alebo prerušiť/ukončiť liečbu topiramátom, pričom treba vziať do úvahy význam lieku pre matku (pozri časť 4.4).

- Časť 4.8 (pod tabuľkou)

[...]

Vrodené malformácie a obmedzenie rastu plodu (pozri časť 4.4 a časť 4.6).

Písomná informácia pre používateľa

Text sa má zmeniť nasledovne:

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete X

Neužívajte X

- ak ste alergický na topiramát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- na prevenciu migrény, keď ste tehotná alebo **keď** ste **žena** v plodnom veku a **ak** nepoužívate účinnú antikoncepciu (ďalšie informácie pozri v časti „tehotenstvo a dojčenie“). **Porad'te sa so svojím lekárom o najvhodnejšej forme antikoncepcie, kým užívate X.**

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať X, ak:

- ...
- **užívate X na liečbu epilepsie a** ste tehotná alebo **ste žena v plodnom veku** môžete otehotnieť (pre ďalšie informácie pozri časť „tehotenstvo a dojčenie“).

Iné lieky a X

...

Obzvlášť povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate:

- ...
- antikoncepčné tablety. X môže znížiť účinok antikoncepčných tabliet. **Porad'te sa so svojím lekárom o najvhodnejšej forme antikoncepcie, kým užívate X.**

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Prevencia migrény:

X môže ublížiť nenarodenému dieťaťu. Nesmiete užívať X, ak ste tehotná. Nesmiete užívať X na prevenciu migrény, keď ste žena v plodnom veku, ak nepoužívate účinnú antikoncepciu.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o najlepšej forme antikoncepcie a či je X vhodný pre vás. Pred začatím liečby s X sa má urobiť tehotenský test.

Liečba epilepsie:

Ak ste žena v plodnom veku, musíte sa so svojím lekárom porozprávať o iných možných liečbach okrem X. Ak sa rozhodne, že sa bude užívať X, musíte používať účinnú antikoncepciu. Porozprávajte sa so svojím lekárom o najlepšej forme antikoncepcie vhodnej na použitie, kým užívate X. Pred začatím liečby s X sa má urobiť tehotenský test. Váš lekár sa s vami porozpráva o používaní antikoncepcie a tiež o tom, či je X vhodný pre vás.

Povedzte svojmu lekárovi, ak chcete otehotnieť.

Tak ako pri iných antiepileptikách, hrozí riziko poškodenia plodu, ak sa X užíva počas tehotenstva. Uistite sa, že sú vám celkom jasné riziká a prínosy užívania X kvôli epilepsii počas tehotenstva.

- **Ak užívate X počas tehotenstva, u vášho dieťaťa je vyššie riziko vrodených porúch, obzvlášť rásštep pery (rozdelenie hornej pery) a rásštep podnebia (rozdelenie hornej časti ústnej dutiny). Novorodenci chlapci môžu mať tiež deformáciu penisu (hypospádia). Tieto poruchy môžu vzniknúť v skorom štádiu tehotenstva, dokonca skôr, ako sa dozviete, že ste tehotná.**
- **Ak užívate X počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť menšie, ako sa očakáva pri pôrode. Obráťte sa na svojho lekára, ak máte otázky ohľadom tohto rizika počas tehotenstva.**
- **Môžu existovať iné lieky na liečbu vášho ochorenia, ktoré majú nižšie riziko vrodených porúch.**
- **Povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak otehotníte počas užívania X. Spolu so svojím lekárom rozhodnete, či budete naďalej užívať X, kým ste tehotná.**

~~Nepoužívajte X na prevenciu migrény, keď ste tehotná alebo ste v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu.~~

Dojčenie

Liečivo v X (topiramát) prechádza do materského mlieka. Účinky, ktoré boli pozorované u dojčených detí liečených matiek zahŕňajú hnačku, ospalosť, podráždenosť a nedostatočný prírastok na hmotnosti. Z toho dôvodu sa s vami lekár porozpráva, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu s X. Váš lekár vezme do úvahy dôležitosť lieku pre matku a riziko pre dieťa. Matky, ktoré dojčia počas užívania X, musia okamžite informovať lekára, ak sa u dieťaťa objaví čokoľvek nezvyčajné.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh September 2017
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	29. október 2017
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	28. december 2017