

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za topiramat so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Znano je, da je topiramat teratogen in fetotoksičen. V obdobju poročanja za zadevni PSUR je bil na osnovi podatkov iz literature potrjen signal za "majhno porodno telesno maso glede na gestacijsko starost (SGA – Small for Gestational Age)". Odbor PRAC se je strinjal, da je potrebno za to informacijo, skupaj s povečano izpostavljenostjo topiramatu pri ženskah v rodni dobi v obdobju poročanja, v poglavje 4.4 informacij o zdravilu vključiti dodatno besedilo v smislu krepitve ozaveščenosti glede opozorila za teratogene učinke.

V povezavi s tveganjem za teratogene učinke, podatki, objavljeni pred in med obdobjem poročanja za zadevni PSUR, kažejo tudi na to, da topiramat prehanja skozi placento pri ljudeh. Podatki kažejo tudi na možno, od odmerka odvisno tveganje za malformacije in na povečano tveganje za ponovne malformacije pri nosečnostih, izpostavljenih topiramatu. Glede na to se odbor PRAC strinja, da se priporočila za ravnanje ob izpostavljenosti med nosečnostjo doda v poglavje 4.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Podatki o dojenju so posodobljeni in odražajo poročane primere izpostavljenosti zdravilu med dojenjem in podatke, ki jih je objavil Westergren s sodelavci leta 2014.

Odbor PRAC se strinja tudi, da je treba pod preglednico neželenih učinkov v poglavju 4.8 dodati opombo, ki bo odražala opažene neželene učinke kongenitalnih malformacij in zastoja rasti pri plodu.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za topiramat, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo topiramat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo topiramat, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje (-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

[...]

Ženske v rodni dobi

Topiramat lahko pri nosečnicah povzroči okvaro in zastoj rasti plodu (majhna telesna masa za gestacijsko starost in majhna porodna telesna masa). Podatki severnoameriškega registra nosečnosti pri antiepileptičnem zdravljenju za monoterapijo s topiramatom (NAAED- North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry) so pokazali približno 3-krat zvečano prevalenco glavnih kongenitalnih malformacij (4,3%) v primerjavi s kontrolno skupino, v kateri ženske niso prejemale antiepileptikov (1,4%). Poleg tega podatki iz drugih študij kažejo na zvečano tveganje za pojav teratogenih učinkov povezanih z uporabo kombinirane terapije z antiepileptiki v primerjavi z monoterapijo.

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja s topiramatom opraviti test nosečnosti, priporočljiva pa je tudi uporaba učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Bolnica mora biti podrobno seznajena s tveganji, povezanimi z uporabo topiramata med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

- Poglavje 4.6

[...]

Tveganje, povezano z uporabo topiramata

Topiramat je teratogen pri miših, podganah in kuncih (glejte poglavje 5.3). Pri podganah topiramat prehaja skozi posteljnično pregrado.

Pri ljudeh topiramat prehaja skozi placento, o podobnih koncentracijah so poročali v kvi popkovnici in v krvi mater.

Klinični podatki iz registrov nosečnosti kažejo, da imajo otroci, izpostavljeni monoterapiji s topiramatom:

- v prvem trimesečju zvečano tveganje za kongenitalne malformacije (posebno za volčje žrelo, hipospadije in anomalije, ki vključujejo več telesnih sistemov). Podatki severnoameriškega registra nosečnosti pri antiepileptičnem zdravljenju za monoterapijo s topiramatom (NAAED – North American Antiepilepsy Drug Pregnancy Registry) so pokazali približno 3-krat zvečano ~~tveganje~~ prevalenco kongenitalnih malformacij (4,3%) v primerjavi s kontrolno skupino (1,4%), v kateri ženske niso jemale antiepileptikov. Poleg tega podatki iz drugih študij kažejo na zvečano tveganje za pojav teratogenih učinkov povezanih z uporabo kombinirane terapije z antiepileptiki v primerjavi z monoterapijo. Poročali so, da je tveganje povezano z odmerkom; te učinke so opazili pri vseh odmerkih. Pri ženskah, ki so bile zdravljene s topiramatom in so rodile otroka s kongenitalno malformacijo, obstaja zvečano tveganje za pojav malformacij v naslednjih nosečnostih, če so izpostavljene topiramatu.

- zvečano pojavnost majhne porodne telesne mase (< 2.500 gramov) v primerjavi s kontrolno skupino.
- zvečano pojavnost majhne porodne telesne mase glede na gestacijsko starost (SGA – small for gestational age, določeno z rojstno telesno maso pod 10. percentilom razporeditve porodnih tež za gestacijsko starost, glede na otrokov spol). Dologoročnih posledic SGA ni možno določiti.

~~Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.5), razmisliti je treba tudi o drugih možnostih zdravljenja.~~

[...]

Dojenje

Študije pri živalih so pokazale, da se topiramata izloča v mleko samic. Izločanje topiramata v materino mleko pri človeku v nadzorovanih študijah niso preučevali. Na voljo so omejeni podatki, ki kažejo obsežno izločanje topiramata v materino mleko tudi pri človeku. **Učinki, ki so jih opažali pri dojenih novorojencih/otrocih zdravljenih mater so vključevali drisko, zaspanost, razdražljivost in nezadostno pridobivanje telesne mase.** Ker se številne učinkovine izločajo v mleko **Zato** se je treba odločiti, ali naj mati preneha dojit, ali pa ji začasno ali popolnoma ukinete zdravljenje s topiramatom, pri čemer je treba upoštevati pomembnost zdravljenja za mater (glejte poglavje 4.4).

- Poglavje 4.8 (pod Preglednico)

[...]

Kongenitalne malformacije in zastoj rasti pri plodu (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Navodilo za uporabo

Posodobitve besedila so naslednje:

2. Kaj morate vedeti preden boste vzeli zdravilo X

Ne jemljite zdravila X

- če ste alergični na topiramata ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- za zdravljenje migrene, če ste noseči **ali ste ženska v rodni dobi lahko zanosite in ne** uporabljate učinkovite kontracepcije (za podrobnejše informacije glejte poglavje 'nosečnost in dojenje'). **Z zdravnikom se morate pogovoriti o metodi kontracepcije, ki je med jemanjem zdravila X za vas najprimernejša.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred jemanjem zdravila X se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- ...
- **če za zdravljenje epilepsije jemljete zdravilo X in ste noseči ali v rodni dobi** ~~če ste noseči ali bi lahko bili noseči~~ (za dodatne informacije glejte poglavje 'Nosečnost in dojenje').

Druga zdravila in zdravilo X

...

Še posebej morate povedati svojemu zdravniku ali farmacevtu, če jemljete:

- ...
- kontracepcijske tablete, ker lahko zdravilo X zmanjša njihovo učinkovitost. **Z zdravnikom se morate pogovoriti o metodi kontracepcije, ki je med jemanjem zdravila X za vas najprimernejša.**

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom preden vzamete to zdravilo.

Zdravljenje migrene:

Zdravilo X lahko škoduje nerojenemu otroku. Če ste noseči zdravila X ne smete jemati. Če ste v rodnem obdobju lahko za zdravljenje migrene uporabljate zdravilo X le, če uporabljate zanesljivo metodo kontracepcije. Z zdravnikom se pogovorite o najustreznejši metodi kontracepcije in ali je zdravilo X primerno za vas. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom X morate opraviti test nosečnosti.

Zdravljenje epilepsije:

Če ste ženska v rodni dobi se z zdravnikom pogovorite o drugih možnostih zdravljenja, namesto zdravljenja z zdravilom X. Če se zdravnik odloči za uporabo zdravila X, morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Z zdravnikom se pogovoriti o metodi kontracepcije, ki je med jemanjem zdravila X za vas najprimernejša. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom X morate opraviti test nosečnosti. Zdravnik se bo z vami pogovoril o uporabi kontraceptivov in tudi o tem ali je zdravilo X primerno za vas.

Če želite zanositi se pogovorite se z zdravnikom.

Kot pri drugih zdravilih proti epilepsiji obstaja namreč tveganje za nastanek okvar pri nerojenem otroku, če noseča mati jemlje zdravilo X med nosečnostjo, zato se morate temeljito seznaniti s tveganji in koristmi uporabe zdravila X za zdravljenje epilepsije med nosečnostjo.

- **Če med nosečnostjo jemljete zdravilo X bo vaš otrok izpostavljen večjemu tveganju za prirojene napake, posebej za razcepljeno ustnico (razcepljena zgornja ustnica) in razcepljeno nebo. Pri novorojenčkih moškega spola se lahko pojavijo tudi nepravilnosti spolnega uda (hipospadija, prirojena okvara sečnice). Te okvare se lahko razvijejo v zgodnji nosečnosti, lahko celo preden boste vedeli, da ste noseči.**
- **Če med nosečnostjo jemljete zdravilo X se bo vaš otrok lahko rodil manjši kot je pričakovano. Za dodatna pojasnila o tem tveganju med nosečnostjo se pogovorite z zdravnikom.**
- **Obstajajo lahko tudi druga zdravila za zdravljenje vaše bolezni z manjšim tveganjem za prirojene napake.**
- **Če med jemanjem zdravila X zanosite takoj obvestite zdravnika. Z zdravnikom se morata odločiti ali boste med nosečnostjo nadaljevali zdravljenje z zdravilom X.**

Zdravila X ne smete uporabljati za zdravljenje migrene, če ste noseči ali lahko zanosite in ne uporabljate učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Učinkovina v zdravilu X (topiramet) prehaja v materino mleko. Učinki, ki so jih opažali pri dojenih otrocih zdravljenih mater so vključevali drisko, zaspanost, razdražljivost in nezadostno pridobivanje telesne mase. Zato se bo zdravnik z vami pogovoril o prekinitvi dojenja ali prenehanju zdravljenja z zdravilom X. Zdravnik bo pri tem upošteval korist zdravljenja z zdravilom za mater in tveganje za otroka.

Matere, ki dojijo svoje otroke med jemanjem zdravila X, morajo čimprej povedati svojemu zdravniku, če se pri dojenčku pojavijo nenavadni znaki.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh, september 2017
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	29 oktober 2017
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	28 december 2017