

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för topiramat dras följande vetenskapliga slutsatser:

Topiramat är känt för att vara teratogent och fostertoxiskt. Under PSUR-rapporteringsperioden bekräftades signalen om "litenhet för sin ålder i relation till graviditetslängd (SGA)" baserat på data från litteraturen. PRAC instämde i att denna information, sammantaget med en ökad exponering för topiramat för kvinnor i fertil ålder under rapporteringsperioden, motiverar behovet av ytterligare skrivningar i avsnitt 4.4 i produktinformationen för att ytterligare betona varningarna om försiktighet vad gäller teratogenicitet.

Mot bakgrund av den teratogena risken visar data som publicerats före och under den berörda PSUR-perioden också att topiramat passerar placenta hos människa. Dessutom indikerar data även ett möjligt dos-effektsamband avseende risken för missbildningar och att det finns en tendens till högre risk för återkommande missbildningar för graviditeter exponerade för topiramat. Utifrån denna information instämde PRAC i att rekommendationer för hantering av exponeringen under graviditet bör läggas till i avsnitt 4.6 i produktresumén. Informationen om amning har också uppdaterats för att återspegla de rapporterade fallen av läkemedelsexponering under amning och publikationen av Westergren et al., 2014.

Avslutningsvis instämde PRAC i att en notering under biverkningstabellen i avsnitt 4.8 bör läggas till för att återspegla de observerade biverkningarna av läkemedlet, medfödd missbildning och hämrad fostertillväxt.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för topiramat anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller topiramat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller topiramat för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska tilläggas enligt följande:

[...]

Kvinnor i fertil ålder

Topiramat kan orsaka fosterskada och hämmad fostertillväxt (litenhet för sin ålder i relation till graviditetslängd och låg födelsevikt) när det administreras till en gravid kvinna. Data från The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry för topiramat som monoterapi visade en cirka tre gånger högre förekomst av större medfödda missbildningar (4,3%), jämfört med en referensgrupp som inte använde AED (1,4%). Dessutom indikerar data från andra studier att det, jämfört med monoterapi, finns en ökad risk för teratogena effekter i samband med användning av AED i kombinationsterapi.

Innan behandling med topiramat sätts in hos en kvinna i fertil ålder ska ett graviditetstest göras och en mycket effektiv preventivmetod rekommenderas (se avsnitt 4.5). Patienten ska få fullständig information om riskerna som är förenade med användning av topiramat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).

- Avsnitt 4.6

[...]

Risk relaterad till topiramat

Topiramat var teratogent hos mus, råtta och kanin (se avsnitt 5.3). Hos råtta passerar topiramat placentabarriären.

Hos människa passerar topiramat placenta och liknande koncentrationer har rapporterats i navelsträngen och moderns blod.

Kliniska data från graviditetsregister indikerar att spädbarn som exponeras för topiramat som monoterapi har:

- En ökad risk för medfödda missbildningar (i synnerhet läpp/gomspalt, hypospadi och anomalier som omfattar olika organsystem) efter exponering under den första trimestern. Data från "North American Antiepileptic Drug"-registret för topiramat som monoterapi visade en cirka tre gånger högre ~~incidens~~ **förekomst** av större medfödda missbildningar (**4,3%**), jämfört med en referensgrupp som inte använde AED (**1,4%**). Dessutom indikerar data från andra studier att det, jämfört med monoterapi, finns en ökad risk för teratogena effekter i samband med användning av AED i kombinationsterapi. **Risken har rapporterats vara dosberoende. Effekterna har observerats för alla doser. Hos kvinnor som behandlas med topiramat och som har fått ett barn med en medfödd missbildning verkar det finnas en ökad risk för missbildningar i efterföljande graviditeter vid exponering för topiramat.**
- En högre förekomst av låg födelsevikt (<2 500 gram) jämfört med en referensgrupp.
- En högre förekomst av litenhet för sin ålder i relation till graviditetslängd (definierad som födelsevikt under den 10:e percentilen korrigerad för graviditetsvecka, stratifierad för kön). De långsiktiga konsekvenserna av dessa fynd kunde inte fastställas.

Det rekommenderas att kvinnor i fertil ålder använder en mycket effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.5) och överväger andra behandlingsalternativ.

[...]

Amning

Djurstudier har visat att topiramat utsöndras i mjölk. Utsöndringen av topiramat i bröstmjolk hos människa har inte utvärderats i kontrollerade studier. Begränsade observationer hos patienter tyder på en omfattande utsöndring av topiramat i bröstmjolk. **Effekter som har observerats hos ammade nyfödda/spädbarn till behandlade mödrar omfattar diarré, dåsighet, irritabilitet och otillräcklig viktökning.** Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk **Därför** måste beslut fattas om amningen ska avbrytas eller om man ska avstå från/sätta ut behandlingen med topiramat med hänsyn till läkemedlets betydelse för modern (se avsnitt 4.4).

- Avsnitt 4.8 (under tabell)

[...]

Medfödda missbildningar och hämmad fostertillväxt (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6).

Bipacksedel

Texten ska ändras enligt följande:

2. Vad du behöver veta innan du tar X

Ta inte X:

- om du är allergisk mot topiramat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- förebyggande mot migrän: om du är gravid, eller **om du är en kvinna i fertil ålder såvida du inte** och inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt "Graviditet och amning" för ytterligare information). **Tala med din läkare om vilken preventivmetod som är bäst att använda medan du tar X.**

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar X om du:

- ...
- **tar X för att behandla epilepsi och du är gravid eller en kvinna i fertil ålder** kan bli gravid (se avsnitt "Graviditet och amning" för ytterligare information)

Andra läkemedel och X

...

Du ska särskilt informera läkare eller apotekspersonal om du tar:

- ...
- p-piller. X kan göra dina p-piller mindre effektiva. **Tala med din läkare om vilken preventivmetod som är bäst att använda medan du tar X.**

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Förebyggande av migrän:

X kan skada ett ofött barn. Du får inte använda X om du är gravid. Du får inte använda X förebyggande mot migrän om du är en kvinna i fertil ålder om du inte använder en effektiv

preventivmetod. Tala med din läkare om vilken preventivmetod som är bäst och om X är lämpligt för dig. Ett graviditetstest ska göras innan behandlingen med X påbörjas.

Behandling av epilepsi:

Om du är en kvinna i fertil ålder ska du tala med din läkare om andra behandlingsalternativ istället för X. Om beslutet är att använda X ska du använda en effektiv preventivmetod. Tala med din läkare om vilken preventivmetod som är bäst när du tar X. Ett graviditetstest ska göras innan behandlingen med X påbörjas. Din läkare kommer att diskutera användning av preventivmedel med dig, samt diskutera om X är lämpligt för dig.

Tala med din läkare om du planerar att bli gravid.

Som för andra läkemedel mot epilepsi finns det risk för att det ofödda barnet skadas om X används under graviditet. Se till att du helt förstår riskerna och fördelarna med att använda X mot epilepsi under graviditet.

- Om du tar X under graviditeten löper barnet en högre risk för medfödda missbildningar, i synnerhet läpp- och gomspalt. Nyfödda pojkar kan också få en missbildad penis (hypospadi). Dessa missbildningar kan utvecklas tidigt under graviditeten, redan innan du vet om att du är gravid.
- Om du tar X under graviditeten kan ditt barn vara mindre än förväntat vid födseln. Tala med läkaren om du har några frågor om den här risken under graviditeten.
- För ditt tillstånd kan det finnas andra läkemedelsbehandlingar som har en lägre risk för missbildningar.
- Tala genast om för din läkare om du blir gravid medan du tar X. Du och läkaren avgör om du ska fortsätta ta X under graviditeten.

Du får inte ta X förebyggande mot migrän om du är gravid eller kan bli gravid och inte använder någon effektiv preventivmetod.

Amning

Den aktiva substansen i X (topiramat) utsöndras i bröstmjölk. Påverkan hos ammade spädbarn till behandlade mödrar har observerats och omfattar diarré, sömnighet, irritation och dålig viktökning. Därför kommer din läkare att diskutera med dig om du ska avstå från amning eller avstå från behandling med X. Läkaren kommer att ta hänsyn till läkemedlets betydelse för modern och risken för barnet.

Mödrar som ammar under tiden de tar X måste informera läkaren så snart som möjligt om barnet drabbas av något ovanligt.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	CMD(h)-möte september 2017
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	29 oktober 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	28 december 2017