

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) topiramátu byly přijaty tyto vědecké závěry:

O topiramátu je známo, že je teratogenní a fetotoxický. V průběhu hodnotícího období PSUR byl na základě literárních údajů potvrzen signál „konstitučně malý plod vzhledem ke gestačnímu věku (SGA-small for gestational age)“. Výbor PRAC odsouhlasil, že tato informace byla spojována s expozicí vyšším dávkám topiramátu ve sledovaném období u žen ve fertilním věku, což svědčí o potřebě úpravy informace o přípravku v bodě 4.4, aby bylo posíleno varování týkající se teratogenity. V souvislosti s rizikem teratogenního účinku naznačují údaje zveřejněné před sledovaným obdobím a v jeho průběhu, že topiramát proniká u člověka přes placentu. Navíc údaje také naznačují možný vztah mezi dávkou a účinkem týkající se rizika malformací a existuje také tendence k vyššímu riziku rekurentních malformací u těhotných žen, které byly vystaveny topiramátu. Vzhledem k tomu výbor PRAC rozhodl, že doporučení pro řízení managementu topiramátu během těhotenství budou doplněna do bodu 4.6 souhrnu údajů o přípravku. Informace týkající se laktace byly rovněž aktualizovány tak, aby odrážely hlášené případy expozice během laktace a publikaci dle Westergren et al., 2014. V souladu s tímto doporučením výbor PRAC rozhodl, že do tabulky nežádoucích účinků v bodu 4.8 bude přidána poznámka, která bude odrážet pozorované nežádoucí účinky malformací a omezení růstu plodu.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se topiramátu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících topiramát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem topiramátu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění bude aktualizováno následovně:

[...]

Ženy ve fertilním věku

Pokud je topiramát podáván těhotným ženám, může způsobit poškození plodu a růstovou retardaci plodu (malý vzrůst vzhledem ke gestačnímu věku a nízkou porodní hmotnost). Údaje z těhotenského registru North American Antiepileptic Drug u těhotných žen prokázaly průměrně 3krát vyšší prevalenci závažných kongenitálních malformací (4,3 %) při monoterapii topiramátem v porovnání s referenční skupinou bez antiepileptik (1,4 %). Údaje z dalších studií navíc naznačují, že kombinovaná antiepileptická léčba představuje vyšší riziko teratogenních účinků než monoterapie.

Před zahájením léčby topiramátem se má u žen ve fertilním věku provést těhotenský test a doporučit vysoce účinnou formu antikoncepce (viz bod 4.5). Pacientky mají být plně informovány o riziku souvisejícím s užíváním topiramátu během těhotenství (viz body 4.3 a 4.6).

- Bod 4.6

[...]

Riziko související s topiramátem

Topiramát byl teratogenní u myší, potkanů a králíků (viz bod 5.3). U potkanů přestupuje topiramát placentární bariéru.

U člověka topiramát přestupuje placentou a podobné koncentrace byly hlášeny v pupečnickové i mateřské krvi.

Klinické údaje z těhotenských registrů naznačují, že děti vystavené působení topiramátu v monoterapii mají:

- Zvýšené riziko kongenitálních malformací (zejména rozštěp rtu/patra, hypospadie a anomálie různých tělesných systémů) následkem expozice v průběhu prvního trimestru těhotenství. Údaje z těhotenského registru North American Antiepileptic Drug prokázaly průměrně 3krát vyšší ~~incidenci~~ **prevalenci** závažných kongenitálních malformací **(4,3 %)** při monoterapii topiramátem v porovnání s referenční skupinou bez antiepileptik **(1,4 %)**. Údaje z dalších studií navíc naznačují, že kombinovaná antiepileptická léčba představuje vyšší riziko teratogenních účinků než monoterapie. **Z hlášení vyplývá, že riziko je závislé na dávce; účinky byly pozorovány u všech dávek. Zdá se, že u žen, které užívaly topiramát a mají dítě s kongenitální malformací, existuje při následném těhotenství zvýšené riziko malformací při expozici topiramát.**
- Vyšší prevalenci nízké porodní hmotnosti (<2500 gramů) ve srovnání s referenční skupinou.
- Zvýšenou prevalenci hypotrofie plodu vzhledem ke svému gestačnímu věku (SGA, konstitučně malý plod definovaný jako porodní hmotnost pod 10. percentilem v přepočtu podle gestačního věku, stratifikace dle pohlaví). Dlouhodobé následky SGA nálezů nebylo možné určit.

Doporučuje se, aby ženy v reprodukčním věku užívaly vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.5) a zvážily jiné možnosti léčby.

[...]

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování topiramátu do mléka. Vylučování topiramátu do lidského mateřského mléka nebylo v kontrolovaných studiích hodnoceno. Omezená pozorování u pacientek naznačují extenzivní exkreci topiramátu do mateřského mléka. **Účinky, které byly pozorovány u kojených novorozenců/kojenců léčených matek zahrnovaly průjem, ospalost, podrážděnost a nedostatečný přírůstek tělesné hmotnosti.** Vzhledem k tomu, že se do mateřského mléka vylučuje řada léčivých látek, **Z tohoto důvodu** je nutno zvážit důležitost léčivého přípravku pro matku a rozhodnout, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu topiramátem (viz bod 4.4).

- Bod 4.8 (pod tabulkou)

[...]

Kongenitální malformace a růstová retardace plodu (viz bod 4.4 a bod 4.6).

Příbalová informace

Text bude upraven následovně:

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

Neužívejte přípravek X

- jestliže jste alergický(á) na topiramát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- k prevenci migrény: **jestliže jste těhotná nebo ~~jestliže~~ jste těhotná nebo můžete otěhotnět, jste ve věku, kdy můžete otěhotnět a nepoužíváte** účinnou antikoncepci (další informace viz bod „Těhotenství a kojení“). **Porad'te se se svým lékařem o nejvhodnějším způsobu antikoncepce, kterou budete používat během léčby přípravkem X.**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku X se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- ...
- **užíváte přípravek X k léčbě epilepsie a jste těhotná nebo jste ve věku, kdy můžete otěhotnět** byste mohla otěhotnět (další informace viz bod „Těhotenství a kojení“).

Další léčivé přípravky a X

...

Zejména informujte lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte:

- ...
- antikoncepční tablety. Přípravek X může snížit jejich účinek. **Porad'te se se svým lékařem o nevhodnějším způsobu antikoncepce, kterou budete používat během léčby přípravkem X.**

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se s lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Prevence migrény:

Přípravek X může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, nesmíte užívat přípravek X. Pokud jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, a nepoužíváte účinnou antikoncepci, nesmíte užívat přípravek X k prevenci migrény. Porad'te se s lékařem o nejvhodnějším způsobu antikoncepce a

také o tom, zda je pro Vás přípravek X vhodný. Před zahájením léčby přípravkem X je třeba provést těhotenský test.

Léčba epilepsie:

Pokud jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, porad'te se s lékařem o dalších možnostech léčby místo přípravku X. Pokud lékař rozhodne, že budete užívat přípravek X, musíte používat účinnou antikoncepci. Porad'te se s lékařem o nejlepším způsobu antikoncepce, kterou budete používat během léčby přípravkem X. Před zahájením léčby přípravkem X je třeba provést těhotenský test. Lékař s Vámi prodiskutuje používání antikoncepce a také, zda je X pro Vás vhodný lék.

Porad'te se s lékařem, pokud plánujete otěhotnět.

Podobně jako u ostatních antiepileptik hrozí v případě užívání přípravku X riziko poškození nenarozeného dítěte. Ujistěte se, že jsou Vám rizika a přínosy užívání přípravku X k léčbě epilepsie během těhotenství jasná.

- **Pokud užíváte přípravek X během těhotenství, je u Vašeho dítěte vyšší riziko vrozených vad, zejména rozštěp rtu (horního rtu) a rozštěp patra. Novorození chlapci také mohou mít vrozenou vývojovou vadu penisu (rozštěp močové trubice na spodní straně penisu). Tyto vady mohou vzniknout na počátku těhotenství, a to i dříve, než zjistíte, že jste těhotná.**
- **Pokud užíváte přípravek X během těhotenství, Vaše dítě může být menší, než se očekává při narození. Pokud máte otázky týkající se tohoto rizika během těhotenství, porad'te se se svým lékařem.**
- **Mohou existovat jiné přípravky k léčbě Vašeho onemocnění, u kterých je riziko vrozených vad nižší.**
- **Informujte neprodleně svého lékaře, pokud otěhotníte během léčby přípravkem X. Vy a Váš lékař rozhodnete o tom, zda budete pokračovat v léčbě přípravkem X během těhotenství.**

Jestliže jste těhotná nebo můžete otěhotnět a neuvádíte účinnou antikoncepci, neužívejte X k prevenci migrény.

Kojení

Léčivá látka obsažená v přípravku X (topiramát) přechází do mateřského mléka. Účinky, které byly pozorovány u kojených dětí léčených matek, zahrnovaly průjem, ospalost, podrážděnost a malý přírůstek tělesné hmotnosti. Lékař s Vámi proto probere, zda nebudete kojít, nebo zda nebudete užívat přípravek X. Lékař zváží důležitost léčby pro matku oproti riziku pro dítě.

Matky, které během užívání přípravku X kojí, musejí lékaři oznámit co nejdříve, pokud se u dítěte objeví cokoli neobvyklého.

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2017
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	29. října 2017
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	29. prosince 2017