

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) zonisamidu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

‘Užívání v těhotenství’ je významným potenciálním rizikem zonisamidu. Zonisamid se nesmí používat během těhotenství nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud to není nezbytně nutné a pouze pokud se má za to, že potenciální přínos ospravedlní riziko pro plod. Klinické údaje o potenciálních rizicích vrozených malformací a neurovývojových poruch spojených s užíváním zonisamidu během těhotenství jsou velmi omezené a tato rizika zůstávají neznámá. Současné informace o přípravku naznačují, že potenciální riziko použití zonisamidu během těhotenství u člověka není známo, nicméně se konkrétně nevztahují na rizika vrozených malformací a neurovývojových poruch. Má se za to, že informace o přípravku mají jasně odrážet současné dostupné vědecké poznatky ve vztahu k těmto potenciálním rizikům, aby bylo zajištěno, že zdravotničtí pracovníci a pacientky budou dostatečně informovány o tom, co je známo o rizicích spojených s užíváním během těhotenství. Dále je třeba změnit opatření k minimalizaci rizik ve vztahu k použití u žen ve fertilním věku a v těhotenství, která jsou uvedena v informacích o přípravku. Vzhledem k požadavku, aby ženy ve fertilním věku během léčby používaly účinnou antikoncepci, a nejistotám ohledně rizik pro plod spojených s užíváním během těhotenství, je třeba před zahájením léčby zvážit těhotenský test k vyloučení těhotenství, jak se doporučuje u jiných antiepileptik. Kromě toho má informace o přípravku jasně odrážet, že přehodnocení antiepileptické léčby má proběhnout před početím a před vysazením antikoncepce, přičemž v případě podezření nebo potvrzeného těhotenství má být jasně zohledněna potřeba naléhavé kontroly ošetřujícím lékařem pacientky. V informacích o produktu. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku obsahujících zonisamid mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se zonisamidu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících zonisamid zůstává neměnný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

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 Souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

- Bod 4.4

Varování má být změněno takto:

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem <X> a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). <X> smí být podáván ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pouze pokud je to nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. Ženy ve fertilním věku **léčené zonisamidem** mají být poučeny odborným lékařem, ~~ohledně~~ **Ženy mají být plně informovány a rozumět** možným účinkům přípravku <X> na plod a před započítím léčby mají být s pacientkou projednána tato rizika v poměru k výhodám. **Před zahájením léčby <X> u ženy ve fertilním věku je třeba zvážit provedení těhotenského testu.** Ženy, které plánují otěhotnět, mají navštívit svého odborného lékaře, aby přehodnotil léčbu přípravkem <X> a zvážil jiné možnosti léčby **před počítím a před vysazením antikoncepce. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby okamžitě kontaktovaly svého lékaře, pokud otěhotní nebo si myslí, že by mohly být těhotné a užívají <X>.** Lékaři, kteří léčí pacientky přípravkem <X>, mají zajistit, aby byly tyto pacientky plně informovány o nutnosti používat odpovídající účinnou antikoncepci, a na základě svého klinického úsudku rozhodnout, zda jsou perorální kontraceptiva vhodná nebo složky perorálních kontraceptiv vhodné pro klinický stav každé pacientky.

- Bod 4.6

Nové informace o rizicích přípravku při použití během těhotenství by měly být přidány následovně:

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem <X> a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. <X> smí být podáván ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pouze pokud je to nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. Ženy ve fertilním věku, které jsou léčeny zonisamidem, mají být poučeny odborným lékařem. **Ženy by mají být plně informovány o možných účincích <X> na plod a mají jim rozumět, tato rizika mají být s pacientkou prodiskutována ve vztahu k přínosům léčby před jejím zahájením** ~~léčby~~. **Před zahájením léčby zonisamidem je třeba zvážit provedení těhotenského testu u žen ve fertilním věku.** Ženy, které plánují otěhotnět, mají navštívit svého odborného lékaře, aby přehodnotil léčbu přípravkem <X> a zvážil jiné možnosti léčby **před počítím a před vysazením antikoncepce.**

Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení zonisamidu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. U potomků matek léčených antiepileptiky je riziko vrozené vady zvýšeno 2-3krát. Mezi nejčastěji hlášené vady patří rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekt neurální trubice. Léčba několika antiepileptiky najednou může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku <X> těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko **závažných velkých vrozených malformací** ~~vývojových vad~~ **a neurovývojových poruch u pro člověka** není známé.

Údaje ze studie registru svědčí o zvýšení procenta dětí narozených s nízkou porodní hmotností (low birth weight, LBW), předčasně narozených dětí a dětí s hypotrofií (small for gestational age, SGA). Toto

zvýšení činí cca 5 % až 8 % u LBW, cca 8 % až 10 % u předčasně narozených dětí a cca 7 % až 12 % u SGA v porovnání s matkami léčenými monoterapií lamotriginem.

<X> smí být během těhotenství podáván pouze, pokud je nezbytně nutné, a pouze v případě, kdy se potenciální prospěch považuje za takový, aby ospravedlnil riziko pro plod. Jestliže je <X> předepsán během těhotenství, mají být pacientky plně informovány o možném poškození plodu a doporučuje se užívat minimální účinné dávky spolu s pečlivým sledováním pacientek.

[...]

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů Příbalové informace (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <X> užívat

[...]

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte po dobu užívání přípravku <X> a po dobu jednoho měsíce po ukončení jeho užívání používat vhodnou antikoncepci.

~~Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.~~ **Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než vysadíte antikoncepci a než otěhotníte, o možnosti přejít na jinou vhodnou léčbu. Pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, informujte ihned svého lékaře.** Svou léčbu byste neměla ukončit bez rady se svým lékařem.

<X> smíte užívat během těhotenství pouze v případě, že tak rozhodne lékař. Výzkumy prokázaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívající antiepileptika. **Riziko vrozených vad nebo neurovývojových poruch (problémy s vývojem mozku) pro Vaše dítě po užívání <X> během těhotenství není známo.** Jedna studie ukázala, že děti narozené matkám, které během těhotenství užívaly zonisamid, byly při narození menší, než se očekává pro jejich věk, v porovnání s dětmi narozenými matkám léčeným samotným lamotriginem. Ujistěte se, že máte veškeré informace o rizicích a přínosech užívání zonisamidu k léčbě epilepsie během těhotenství.

Nekojte během užívání přípravku <X> a ještě jeden měsíc po jeho vysazení.

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků zonisamidu na plodnost u člověka. Studie na zvířatech prokázaly změny parametrů plodnosti.

[...]