

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Топирамат принадлежи към фармакотерапевтичната група на антиепилептиците (код по анатомо-терапевтично-химичната (АТС) система за класификация: N03AX11). Топирамат е антиепилептично лекарство (АЕД), което блокира потенциалозависимите натриеви канали, понижава мембранната деполяризация чрез аминокиселини-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионова киселина (АМРА)/каинат-подтипове на глутаматни рецептори, повишава активността на рецепторите на гама-аминобутиратната киселина (GABA)(A) и е слаб инхибитор на карбоанхидразата. Точният механизъм на действие не е известен.

Топирамат е одобрен за първи път през юли 1995 г. в Обединеното кралство. Лекарствените продукти, съдържащи топирамат като монокомпонент, понастоящем са разрешени във всички държави членки на Европейския съюз (ЕС)/Европейското икономическо пространство (ЕИП). Топирамат като монокомпонент е показан при лечението на пристъпи и като профилактика на мигрена. През юни 2021 г. продукт с фиксирана дозова комбинация, съдържащ топирамат/фентермин, е разрешен чрез децентрализирана процедура (SE/H/1963/001-004/DC) в Дания, Финландия, Исландия, Норвегия, Полша и Швеция за лечение на затлъстяване и наднормено тегло при определени условия.

Добре установено е, че топирамат е тератогенен при мишки, плъхове, зайци и хора. При хората топирамат преминава през плацентата, като подобни концентрации са открити в пъпната връв и в кръвта на майката. Освен това е известно, че клиничните данни от регистрите на бременността показват, че при бебета, изложени на монотерапия с топирамат, рискът от вродени малформации е 3 пъти по-висок, включително заешка уста и разцепено небце, хипоспадия и микроцефалия, което вече е отразено в информацията за продукта. Информацията за продукта за монокомпонентни продукти на топирамат вече съдържа информация за тези рискове и са описани редица мерки за намаляване на експозицията на бременни жени. Що се отнася до комбинирания продукт топирамат/фентермин, в допълнение към информацията за продукта има и обучителни материали за медицинските специалисти, както и за пациентите, които включват риска от сериозни неблагоприятни последици при раждане след експозиция *in utero* на топирамат и мерките за свеждане на риска до минимум. В допълнение е проведено проучване за лекарствена използваемост, за да се разгледа ефективността на мерките за свеждане на риска до минимум с цел избягване на употреба при бременност.

През 2022 г. в литературата е публикувано фармакоепидемиологично проучване на Bjørk et al., 2022 г.,<sup>1</sup> относно разстройства на неврологичното развитие (NDD), свързани с експозиция *in utero* на няколко АЕД въз основа на данни от регистри на скандинавските държави, събрани между 1996 г. и 2017 г. Проучването обхваща 4,5 милиона двойки майки и деца, включително почти 25 000 деца с експозиция *in utero* на поне едно АЕД и проследявани средно до осмата година от живота си. Резултатите от проучването предполагат повишен риск от разстройства от аутистичния спектър (ASD) и интелектуална недостатъчност при деца, чиито майки приемат топирамат по време на бременност.

Въз основа на резултатите от проучването на Bjørk et al., 2022 г., Франция (ANSM) започна през юни 2022 г. процедура за подаване на сигнали на европейско равнище за оценка на риска от NDD поради експозиция *in utero* на топирамат. След първоначалната оценка на PRAC се счита за оправдано извършването на задълбочена оценка на потенциалния риск от NDD. На 22 август 2022 г. Франция (ANSM) задейства сезиране съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за фармакологичната бдителност и поиска от PRAC да оцени въздействието

<sup>1</sup> Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al., Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability (Връзка на пренаталната експозиция на лекарства против припадъци с риск от аутизъм и интелектуална недостатъчност), JAMA Neurol. 2022 г., 79(7):672-681. Публикувано онлайн на 31 май 2022 г., doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269

на горепосочените опасения, като вземе предвид известния риск от големи вродени малформации (МСМ) върху съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи топирамат, при бременни жени и жени с детороден потенциал (WCP) при всички терапевтични показания и да издаде препоръка за това дали разрешенията за употреба на тези продукти следва да бъдат запазени, изменени, спрени или отменени.

На 31 август 2023 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

### **Общо резюме на научната оценка на PRAC**

PRAC счита, че данните, преразгледани в контекста на тази процедура по сезиране, не поставят под въпрос ефикасността на продуктите, съдържащи топирамат, тъй като не са предоставени нови данни, които да променят вече установената полза от лекарствените продукти за съответните одобрени показания.

По отношение на рисковете PRAC разглежда съвкупността от данни, представени по време на настоящото преразглеждане във връзка с NDD, и допълнително разглежда нови съответни данни относно установения риск от МСМ. Тези данни включват писмените отговори, подадени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ), допълнителната налична литература и резултатите от консултацията с Научната консултативна група по неврология (SAG-N).

По отношение на NDD Комитетът счита, че три фармакоепидемиологични проучвания, които са от голямо значение за оценката на този потенциален риск, тъй като са проведени в центрове с полезни източници на данни, са подходящо разработени и добре проведени.

Проучването на Bjørk et al., 2022 г., е проведено в утвърдени национални масови здравни центрове в петте скандинавски държави, които извършват сходни медицински дейности и имат сходни структури за здравни данни. За топирамат се наблюдава по-голям брой случаи на NDD при деца на майки с епилепсия, които са били изложени на топирамат по време на бременността, в сравнение с децата на майки с епилепсия без експозиция. Допълнително преразглеждане на наличните данни предполага, че значителна част от тази повишена честота на случаите на NDD е свързана със силни механизми за селекция, на които се дължи niskият дял на експозициите на топирамат при бременност, въпреки че при пренатална експозиция се счита, че е възможно топирамат да оказва въздействие за развитието на NDD. Не е възможно обаче да се определи частта от изчисления относителен риск, която действително се дължи на топирамат или на основните характеристики на пациента и/или заболяването, като по този начин доказателствата остават слаби като цяло.

Проучването на Dreier et al., 2023 г.<sup>2</sup> е извършено по същество в същия набор от данни като проучването на Bjørk et al., 2022 г., но е съсредоточено само върху майки с епилепсия. В това проучване се наблюдава повишена честота на синдром на хиперактивност при дефицит на вниманието (ADHD) за деца с експозиция *in utero* на топирамат, в сравнение с майки/деца с експозиция на AED. В допълнение, в това проучване са наблюдавани и увеличени точкови оценки за ASD и ID, въпреки че те не са статистически значими. Взети заедно, проучванията на Bjørk et al., 2022 г., и Dreier et al., 2023 г., предполагат от 2 до 3 пъти по-голямо разпространение на ASD, ID или ADHD при почти 300 деца от майки с епилепсия, изложени *in utero* на топирамат, в сравнение с деца от майки с епилепсия, които не са изложени на AED. Подобно на Bjørk et al., 2022 г., за това проучване също остава неясно до каква степен този по-висок риск от NDD е причинен от експозиция на топирамат или други рискови фактори, по-често срещани при майки,

<sup>2</sup>Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders (Пренатална експозиция на лекарства против припадъци и заболяемост от психични разстройства, започнали през детството или юношеството), JAMA Neurol. Публикувано онлайн на 17 април 2023 г. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Онлайн преди отпечатването. PMID: 37067807

изложени на топирамат. Въпреки това PRAC счита, че тези данни са достатъчно надеждни, за да бъдат отразени в информацията за продукта.

Проучването на Hernandez-Diaz et al., 2022 г.<sup>3</sup> е кохортно проучване при бременни жени и техните деца, проведено в бази данни за използване на здравни услуги в САЩ. Идентифицирани са общо 2469 бременности при експозиция на топирамат, включително 1030 бременности при майки с епилепсия. В това проучване са анализирани и данни както за ламотригин, така и за валпроат. Експозициите на ламотригин са особено важни за разглеждане на увеличаване по показание, тъй като това вещество се счита в широк смисъл за безопасно за развиващия се плод. Тези анализи включват 7130 бременности при експозиция на ламотригин, сред които 3134 при майки, страдащи от епилепсия. Повишеният риск от NDD, наблюдаван при деца на бременни майки с експозиция на валпроат, може да подкрепи анализа на чувствителността на изследването с добре установения повишен риск за NDDs. За валпроат се наблюдават очаквани увеличения на рисковите съотношения (HR) за развиването на NDD. Това проучване обаче не показва повишени HR за последиците от неврологични нарушения при деца на жени с епилепсия с експозиция *in utero* на топирамат или на ламотригин. Това подкрепя факта, че други фактори, различни от експозицията на топирамат, обясняват поне частично повишената честота на последици от появата на невротични нарушения при сравнение на деца с експозиция *in utero* на топирамат с деца от общата популация без експозиция. PRAC счита, че това проучване е от особено значение при това преразглеждане предвид големия брой бременности с експозиция на топирамат, неговата подходяща разработка, подходяща продължителност на проследяване на децата в продължение на 8 години, значителния брой относими събития и съответно внимание към контрола на отклоненията.

Като цяло, въпреки че не може да се направи категорично заключение относно риска от NDD с оглед на непоследователните резултати от наличните към момента данни, PRAC заключава, че NDD трябва да се считат за важен потенциален риск при употребата на топирамат по време на бременност и че данните от тези три обсервационни проучвания трябва да бъдат отразени в информацията за продукта за всички продукти, съдържащи топирамат.

Налице са категорично потвърдени установени рискове от вродени малформации и ограничен растеж на фетуса при експозиция *in utero* на топирамат и те вече са отразени в продуктовата информация за всички продукти, съдържащи топирамат. Други доказателства от проучванията на Cohen et al., 2023 г.<sup>4</sup>, и Hernandez-Diaz, 2017 г.,<sup>5</sup> допълнително потвърждават рисковете от сериозни неблагоприятни последици при раждане при топирамат и дават допълнителна яснота относно мащаба на тези рискове. Наличните данни показват, че при жените, които са приемали топирамат по време на бременност, 4 до 9 от всеки 100 деца имат вродени дефекти в сравнение с 1 до 3 от всеки 100 деца, родени от жени, които не приемат такова лечение. Освен това около 18 деца на всеки 100 са по-малки и тежат по-малко от очакваното при раждането, когато майките са приемали топирамат по време на бременността, в сравнение с 5 деца на всеки 100, родени от майки, които нямат епилепсия и не са приемали антиепилептични лекарства. PRAC е на мнение,

---

<sup>3</sup> Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children (Топирамат по време на бременност и риск от нарушения на неврологичното развитие при деца). (2022), В: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47

<sup>4</sup> Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations (Сравнителна безопасност на монотерапията с лекарства против припадъци по отношение на тежки малформации), *Ann Neurol*, 2023, 93: 551–562

<sup>5</sup> Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al., Fetal growth and premature delivery in pregnant women on anti-epileptic drugs (Растеж на фетуса и преждевременно раждане при бременни жени, приемащи антиепилептични лекарства), *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*, *Ann Neurol*, 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694

че тези резултати трябва да бъдат отразени в информацията за продукта на всички продукти, съдържащи топирамат.

Що се отнася до мерките за свеждане на риска до минимум във връзка с тези рискове, PRAC потвърди вече въведените мерки и препоръча допълнително засилване на противопоказанията. Комитетът одобри също прилагането на допълнителни мерки и инструменти за свеждане на риска до минимум под формата на програма за предпазване от бременност. Редица изменения на точната формулировка на тези мерки бяха направени и в информацията за продукта, за да се осигури допълнителна яснота.

По този начин PRAC потвърждава противопоказанията при бременност, когато топирамат се използва като профилактика на мигрена или за лечение на затлъстяване или наднормено тегло. Освен това при всички показания вече се прилагат съвети за тестване за бременност преди лечение при WCP и за необходимостта от използване на високоефективен метод за контрацепция. Налични са и твърдения относно необходимостта жените да бъдат напълно информирани за рисковете, свързани с употребата на топирамат по време на бременност.

В допълнение, Комитетът препоръча прилагането на противопоказания при показанието за епилепсия. Въпреки че SAG-N не счита, че са налице достатъчно налични доказателства в подкрепа на противопоказание за употребата на топирамат по време на бременност и при WCP за лечение на епилепсия, PRAC счита, че противопоказание при бременност е оправдано, освен ако няма подходящо алтернативно лечение, както и при WCP, който не използва високоефективна контрацепция. За последната група PRAC се съгласи да въведе изключение за жените, за които няма подходяща алтернатива, но планират бременност и са напълно информирани за рисковете от приемане на топирамат по време на бременност. Това е в съответствие с позицията на SAG-N.

При показанието за епилепсия PRAC също така потвърждава настоящото становище за разглеждане на алтернативни терапевтични възможности при WCP, както и информацията за рисковете от неконтролирана епилепсия за бременността. PRAC потвърди настоящите препоръки, а именно необходимостта от посещение преди зачеване за жени, планиращи бременност, за да се направи повторна оценка на лечението с топирамат и да се разгледат други терапевтични възможности, както и необходимостта пациентите да информират незабавно своя лекар в случай на бременност и че пациентите трябва да решат заедно със своя лекар дали лечението с топирамат трябва да продължи по време на бременността.

Освен това PRAC се съгласява, че лечението с топирамат на деца от женски пол и WCP трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на епилепсия или мигрена. Както е подчертано от SAG-N, топирамат не е нито лекарство от първа линия за епилептични разстройства, нито единствената възможност за определен синдром. Поради това следва да се разгледат алтернативни терапевтични възможности при децата от женски пол и при WCP. За продукта с фиксирана дозова комбинация от топирамат/фентермин PRAC потвърждава настоящата препоръка, че лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от клиничен специалист с опит в лечението на затлъстяване. При всички показания необходимостта от лечение с топирамат трябва да бъде преразглеждана поне веднъж годишно, за да се потвърди, че се спазва програмата за превенция на бременността.

Въз основа на прегледа на потенциално клинично значимо взаимодействие между топирамат и системните хормонални контрацептиви PRAC препоръчва като предпазна мярка жените, използващи системни хормонални контрацептиви, да бъдат посъветвани да използват също бариерен метод, за да гарантират високоефективна контрацепция. Въз основа на необходимостта да се обхване поне един менструален цикъл и да се гарантира, че топирамат е изчистен по подходящ начин от организма, Комитетът препоръча също така да се актуализира продуктовата

информация за всички продукти, съдържащи топирамат, за да се отрази необходимостта от продължаване на контрацепцията за най-малко 4 седмици след спиране на лечението.

При показанията, обхващащи употребата на топирамат при деца от женски пол с епилепсия или като профилактика на мигрена, допълнително се подчертава, че предписващите лекари трябва да гарантират, че родителите/болногледачите на децата от женски пол разбират необходимостта да се свържат със специалист след настъпване на първа менструация при детето им. По това време на пациента и родителя(ите)/болногледача(ите) трябва да бъде предоставена изчерпателна информация относно рисковете, дължащи се на експозицията на топирамат *in utero*, и относно необходимостта от използване на високо ефективна контрацепция веднага щом е уместно.

Освен това Комитетът счита за необходимо да въведе допълнителни мерки и инструменти за минимизиране на риска, като образователни материали за медицинските специалисти под формата на ръководство за медицински специалисти, включително формуляр за осведоменост относно риска, който да бъде попълнен с пациента, и за пациентите под формата на ръководство за пациента. Тези мерки са въведени, за да се повиши осведомеността на медицинските специалисти и пациентите относно рисковете от неблагоприятни последици след експозиция на топирамат *in utero* и да се подчертаят мерките на програмата за превенция на бременността, насочени към свеждане до минимум на експозицията при бременност по време на лечение със съдържащи топирамат продукти.

Комитетът препоръча също във външната опаковка да се постави карта на пациента или да се прикрепи към една от вътрешните ѝ стени, както и да се постави предупреждение върху външната опаковка, за да се предупреди WCP за рисковете от бременност при използването на топирамат. PRAC отбелязва, че употребата на пиктограма е обсъдена от SAG-N, но не е постигнат консенсус по тази възможна мярка. PRAC счита, че визуалните символи могат да се тълкуват по различен начин в различните държави членки. PRAC също така отбелязва, че като част от своите правомощия националните компетентни органи могат да решат да въведат пиктограма на национално равнище, когато това е уместно. Отбелязва се също, че използването на разпечатани предупреждения в информацията за продукта може да бъде решено от националните компетентни органи на национално ниво, когато е уместно.

В заключение Комитетът счита, че от притежателите на разрешения за употреба на топирамат като монокомпонент трябва да се изиска да въведат допълнителни дейности за проследяване на лекарствената безопасност под формата на проучване за лекарствена използваемост, за да се оцени ефективността на въведените мерки за минимизиране на риска, със специален акцент върху предотвратяването на бременност и по-нататъшното характеризирание на моделите на предписване на топирамат на целевата популация за предотвратяване на бременност. Освен това ПРУ на продукти с топирамат като монокомпонент следва да провеждат проучвания сред медицинските специалисти и пациентите, за да оценят техните знания и поведение, когато е приложимо, по отношение на рисковете от употребата на топирамат по време на бременност и мерките, прилагани за предотвратяване на бременност, както и получаването/използването на образователни материали като част от програмата за превенция на бременността. Протоколите за проучването и изследванията за лекарствена използваемост трябва да бъдат представени на PRAC в съответствие с член 107н, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО съгласно договорените срокове.

Също така беше постигнато споразумение за пряка комуникация с медицинските специалисти (ДНРС) заедно с план за комуникация, за да се информират съответните медицински специалисти за новите препоръки и съгласуваните мерки за свеждане на риска до минимум, както е описано по-горе.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи топирамат, остава благоприятно при спазване на одобрените изменения в информацията за продукта, одобрените условия в разрешенията за употреба, както е приложимо, и други мерки за минимизиране на риска.

### **Основания за препоръката на PRAC**

като има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за фармакологичната бдителност за продукти, съдържащи топирамат.
- PRAC разгледа всички данни, представени по време на този преглед във връзка с риска от NDD, и допълнително преразгледа нови съответни данни за известния риск от МСМ. Тези данни включват писмените отговори, предоставени от ПРУ, наличната допълнителна литература и резултатите от консултацията със SAG-N.
- PRAC потвърди съвременните научни познания, че МСМ и ограничен растежа на фетуса са установени рискове.
- PRAC счита, че има възможен повишен риск от NDD, включително ASD, ID или ADHD, при деца от майки с епилепсия, изложени на топирамат *in utero*, в сравнение с деца от майки с епилепсия, които не са изложени на AED. На този етап обаче не може да се направи окончателно заключение, тъй като наличните данни от епидемиологични проучвания по този въпрос показват противоречиви резултати. Поради това NDD следва да се считат за важен потенциален риск при употребата на топирамат по време на бременност.
- С оглед на новия потенциален риск от NDD, взет заедно с известните рискове от МСМ и ограничен растежа на фетуса, PRAC заключава, че е необходимо да се приложат допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум под формата на програма за превенция на бременността, за да се намали експозицията *in utero* на топирамат.

Въпреки че PRAC потвърди противопоказанията по време на бременност и при WCP, които не използват високоефективна контрацепция при показанията за мигрена и лечение на наднормено тегло, Комитетът препоръчва също включването на противопоказания при показанието за епилепсия. При епилепсия PRAC също се съгласи, че противопоказанието при бременност е приложимо, освен ако не е налице подходящо алтернативно лечение, както и при жени с детороден потенциал, които не използват високо ефективна контрацепция. За последната група обаче е включено изключение за жени, за които няма подходяща алтернатива, но които планират бременност и са напълно информирани за рисковете от приемане на топирамат по време на бременност.

- PRAC препоръчва също така допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска, включващи карта на пациента и обучителни материали за медицинските специалисти, включително формуляр за осведоменост относно риска, както и за пациентите. Добавено е също предупреждение към външната опаковка.
- PRAC поиска от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) на продукти, съдържащи топирамат като монокомпонент, да проведат проучвания след разрешаването за употреба, за да оценят ефективността на въведените мерки и нивото на познания на медицинските специалисти и пациентите за рисковете и въведените в резултат на този преглед мерки за свеждане на риска до минимум.

С оглед на гореизложеното Комитетът счете, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи топирамат, остава благоприятно при спазване на договорените условия за

разрешенията за употреба, договорените изменения на информацията за продукта и други мерки за свеждане на риска до минимум, както е описано по-горе.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменението на условията на разрешенията за употреба за продуктите, съдържащи топирамат.

PRAC също така се съгласи със съдържанието на DHPC заедно с комуникационен план за неговото разпространение.

### **Становище на CMDh**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

За по-голяма яснота допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум са изброени поотделно в изискването за ПУР.

### **Общо заключение**

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти с удължено освобождаване, съдържащи топирамат, остава благоприятно при спазване на измененията в продуктовата информация и описаните по-горе условия.

Поради това CMDh препоръчва промяна в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи топирамат.