

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Topiramamat tilhører den farmakoterapeutiske gruppe af antiepileptika (anatomisk terapeutisk kemisk klassifikationssystemkode (ATC-klassifikationssystemkode): N03AX11). Topiramamat er et antiepileptisk lægemiddel (AED), som blokerer spændingsgatede natriumkanaler, reducerer membrandepolarisering gennem amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionsyre (AMPA)/kainatundertyper af glutamatreceptorer, øger gamma-aminosmørsyre-receptoraktiviteten (GABA-A-receptoraktiviteten) og er en svag hæmmer af carboanhydrase. Det vides ikke nøjagtigt, hvordan lægemidlet virker.

Topiramamat blev godkendt første gang i juli 1995 i Det Forenede Kongerige. Lægemidler, der indeholder topiramamat som monokomponent, er på nuværende tidspunkt godkendt i alle medlemsstater i Den Europæiske Union (EU)/Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS). Topiramamat som monokomponent er indiceret til behandling af krampeanfald og til profylakse af migræne. I juni 2021 blev et fastdosiskombinationslægemiddel indeholdende topiramamat/phentermin godkendt via en decentraliseret procedure (SE/H/1963/001-004/DC) i Danmark, Finland, Island, Norge, Polen og Sverige til behandling af adipositas og overvægt på visse betingelser.

Det er veldokumenteret, at topiramamat er teratogent hos mus, rotter, kaniner og mennesker. Hos mennesker krydser topiramamat placenta, og der er fundet tilsvarende koncentrationer i navlestrengen og moderblodet. Det er endvidere kendt, at kliniske data fra graviditetsregistre indikerer, at spædbørn, der eksponeres for topiramamat som monoterapi, har en 3-dobbel risiko for medfødte misdannelser, herunder læbe- og ganespalte, hypospadi og mikrocefali. Dette var allerede afspejlet i produktinformationen. Produktinformationen for lægemidler, der indeholder topiramamat som monokomponent, indeholdt allerede oplysninger om disse risici, og en række foranstaltninger til reduktion af gravide kvinders eksponering er beskrevet. For kombinationslægemidlet topiramamat/phentermin findes der ud over produktinformationen informationsmateriale til både sundhedspersoner og patienter, som omhandler risikoen for alvorlige bivirkninger efter eksponering for topiramamat *in utero*, samt foranstaltninger til risikominimering. Der er desuden iværksat et lægemiddelanvendelsesstudie med henblik på at evaluere effektiviteten af de risikominimerende foranstaltninger til at undgå anvendelse under graviditet.

I 2022 blev et farmakoepidemiologisk studie – Bjørk et al., 2022<sup>1</sup> – optaget i faglitteraturen om neuroudviklingsforstyrrelser (NDD'er) forbundet med eksponering for flere AED'er *in utero*. Studiet var baseret på data indhentet mellem 1996 og 2017 fra nordiske registre. Studiet omfattede 4,5 mio. moder-barn-par, herunder næsten 25 000 børn, der blev eksponeret for mindst ét AED *in utero* og fulgt op indtil deres ottende leveår i gennemsnit. Resultaterne af studiet tydede på en øget risiko for autismespektrumforstyrrelser (ASD'er) og udviklingshæmning (ID) hos børn, hvis mødre tog topiramamat under graviditeten.

På grundlag af studieresultaterne fra Bjørk et al., 2022, indledte Frankrig (ANSM) i juni 2022 en signalprocedure på europæisk plan for at vurdere risikoen for NDD'er som følge af eksponering for topiramamat *in utero*. Efter PRAC's indledende evaluering blev en grundig vurdering af den potentielle risiko for NDD anset for berettiget. Den 22. august 2022 indledte Frankrig (ANSM) en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere, hvorvidt ovennævnte forhold, herunder den kendte risiko for alvorlige medfødte misdannelser (MCM'er), havde nogen indvirkning på benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende topiramamat hos gravide kvinder og kvinder, der kan få børn, i alle terapeutiske indikationer, og om at fremsætte en anbefaling om, hvorvidt

---

<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", *JAMA Neurol.* 2022, 79(7):672-681. Offentliggjort online 31. maj 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

markedsføringstilladelse for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog den 31. august 2023 en anbefaling, der efterfølgende blev vurderet af CMDh i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

### **Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering**

PRAC fandt, at de data, der er gennemgået i forbindelse med denne indbringelsesprocedure, ikke rejser tvivl om virkningen af lægemidler indeholdende topiramal, da der ikke blev fremlagt nye data, der bestred den allerede påviste fordel ved lægemidlerne i de respektive godkendte indikationer.

Med hensyn til risiciene foretog PRAC en gennemgang af alle de data, der blev fremlagt i forbindelse med denne gennemgang, for så vidt angår risikoen for NDD'er, og foretog en yderligere gennemgang af nye relevante data om den kendte risiko for MCM'er. Disse data omfattede de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, øvrig tilgængelig faglitteratur og resultatet af høringen af den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende neurologi (SAG-N).

Hvad angår NDD'er, har udvalget vurderet tre farmakoepidemiologiske studier af væsentlig relevans for vurderingen af denne potentielle risiko, da disse studier blev udført ved hjælp af nyttige datakilder, havde et relevant design og var velorganiserede.

Studiet foretaget af Bjørk et al., 2022, blev udført ved hjælp af veletablerede nationale befolkningsbaserede sundhedsregistre i de fem nordiske lande, hvis rammer og strukturer for sundhedspleje og sundhedsdata ligner hinanden. For topiramal sås en højere prævalens af NDD-udfald hos børn af mødre med epilepsi, som havde været eksponeret for topiramal under graviditeten, sammenlignet med børn af ikkeeksponerede mødre med epilepsi. En yderligere gennemgang af de tilgængelige data tydede på, at denne højere prævalens af NDD-udfald i væsentlig grad er forbundet med stærke udvælgelsesmekanismer bag den lave andel af eksponeringer for topiramal under graviditeten, selvom det ikke kan udelukkes, at topiramal spiller en kausal rolle i udviklingen af NDD'er efter prænatal eksponering. Det var imidlertid ikke muligt at bestemme den estimerede relative risiko, som faktisk skyldes topiramal eller de underliggende patient- og/eller sygdomskaraktistika, hvorfor evidensen overordnet set fortsat er svag.

Studiet foretaget af Dreier et al., 2023 blev udført ved hjælp af stort set samme datasæt som studiet foretaget af Bjørk et al., 2022, men fokuserede kun på mødre med epilepsi. I dette studie blev der observeret en øget forekomst af forstyrrelser af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet (ADHD) hos børn eksponeret for topiramal *in utero* sammenlignet med mødre/børn uden eksponering for et AED. Desuden blev der i dette studie også observeret øgede punkttestimater for ASD'er og ID, selv om de ikke var statistisk signifikante. Sammenlagt viser studierne udført af Bjørk et al., 2022 og Dreier et al., 2023 en 2-3 gange højere prævalens af ASD'er, ID eller ADHD hos næsten 300 børn af mødre med epilepsi eksponeret for topiramal *in utero*, sammenlignet med børn af mødre med epilepsi uden eksponering for et AED. I lighed med Bjørk et al., 2022, er det i forbindelse med dette studie også uklart, i hvor høj grad denne øgede risiko for NDD'er skyldes eksponering for topiramal eller andre risikofaktorer, der er mere udbredte hos mødre eksponeret for topiramal. PRAC fandt ikke desto mindre, at disse data er tilstrækkeligt robuste til, at de kan afspejles i produktinformationen.

Studiet foretaget af Hernandez-Diaz et al., 2023<sup>3</sup> var et kohortestudie blandt gravide kvinder og deres børn, der blev udført ved hjælp af databaser over brug af sundhedsydelser USA. I alt blev der

---

<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", *JAMA Neurol.* Offentliggjort online 17. april 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online forud for publikation. PMID: 37067807

<sup>3</sup> Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., "Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children". (2022), i: ABSTRACTS OF ICPE 2022, den 38. internationale konference om farmakoepidemiologi og

identificeret 2 469 graviditeter med eksponering for topiramat, hvoraf 1 030 var hos mødre med epilepsi. Data for både lamotrigin and valproat blev også analyseret i dette studie. Eksponering for lamotrigin er særlig relevant i forhold til at undgå effektforveksling ved indikation, da lamotrigin i vid udstrækning anses for at være sikkert for det voksende foster. Disse analyser omfattede 7 130 graviditeter med eksponering for lamotrigin, heraf 3 134 hos mødre med epilepsi. Den øgede risiko for NDD'er observeret hos børn af gravide mødre eksponeret for valproat, kan understøtte analyser af assayfølsomhed, idet den øgede risiko for NDD'er er godt underbygget. For valproat blev der som forventet observeret øgede hazard-ratioer (HR'er) for NDD-udfald. Dette studie viste imidlertid ikke øgede HR'er for neuroudviklingsmæssige udfald hos børn af kvinder med epilepsi eksponeret for topiramat eller lamotrigin *in utero*. Dette understøtter, at andre faktorer end eksponering for topiramat i det mindste delvist forklarer den øgede forekomst af neuroudviklingsmæssige udfald, når børn eksponeret for topiramat *in utero* sammenlignes med ikkeeksponerede børn fra den almindelige befolkning. PRAC fandt, at dette studie er af særlig betydning i forbindelse med denne gennemgang i betragtning af det store antal graviditeter med eksponering for topiramat, et passende studiedesign, den relevante varighed af opfølgningen af børn over 8 år, en betydelig andel af relevante hændelser og behørig opmærksomhed omkring bias.

Selv om der ikke kunne drages en endelig konklusion om risikoen for NDD'er i betragtning af de varierende resultater, således som de fremgår af de foreliggende data, konkluderede PRAC samlet set, at NDD'er bør betragtes som en væsentlig potentiel risiko ved anvendelse af topiramat under graviditet, og at oplysningerne fra disse tre observationsstudier bør afspejles i produktinformationen for alle lægemidler indeholdende topiramat.

Med hensyn til medfødte misdannelser og føtal væksthæmning er disse veldokumenterede risici efter eksponering for topiramat *in utero*, og de er allerede afspejlet i produktinformationen for alle lægemidler indeholdende topiramat. Supplerende evidens fra studierne udført af Cohen et al., 2023<sup>4</sup> og Hernandez-Diaz, 2017<sup>5</sup> bekræfter yderligere risiciene for alvorlige negative fødselsudfald ved brug af topiramat og kaster yderligere lys over omfanget af disse risici. De foreliggende data viser, at hos kvinder, der tog topiramat under graviditeten, havde 4-9 ud af 100 børn fødselsdefekter, mod 1-3 ud af 100 børn født af kvinder, der ikke fik en sådan behandling. Desuden var ca. 18 ud af 100 børn mindre og vejede mindre end forventet ved fødslen, når mødrene havde taget topiramat under graviditeten, mod 5 ud af 100 børn født af mødre uden epilepsi, som ikke tog antiepileptika. PRAC var af den opfattelse, at disse resultater bør afspejles i produktinformationen for alle lægemidler indeholdende topiramat.

Hvad angår risikominimeringsforanstaltninger i forbindelse med disse risici, validerede PRAC de allerede eksisterende foranstaltninger og anbefalede en yderligere styrkelse med hensyn til kontraindikationerne. Udvalget vedtog også yderligere risikominimeringsforanstaltninger og -værktøjer i form af et svangerskabsforebyggelsesprogram. Der blev desuden foretaget en række ændringer i formuleringen af disse foranstaltninger i produktinformationen for at skabe yderligere klarhed.

PRAC validerede således kontraindikationerne under graviditet, når topiramat anvendes som migræneprofylakse eller til behandling af adipositas eller overvægt. Desuden er der i alle indikationer allerede indført rådgivning om graviditetstest før behandling af kvinder, der kan få børn, og om behovet for at anvende højeffektiv prævention. Instruktioner om nødvendigheden af, at kvinder informeres fuldt ud om risiciene ved brug af topiramat under graviditet foreligger også.

---

terapeutisk risikostyring (ICPE), København, 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", *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", *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*, *Ann Neurol*, 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694

Udvalget anbefalede desuden anvendelsen af kontraindikationer i indikationen epilepsi. Selv om SAG-N ikke fandt, at der forelå tilstrækkelig evidens til at understøtte en kontraindikation ved anvendelse af topiramat under graviditet og til behandling af epilepsi hos kvinder, der kan få børn, fandt PRAC, at en kontraindikation ved graviditet er berettiget, medmindre der ikke findes nogen egnet alternativ behandling, og hos kvinder, der kan få børn og ikke anvender højeffektiv prævention. For sidstnævnte gruppe vedtog PRAC indførelsen af en undtagelse for kvinder, for hvem der ikke findes noget egnet alternativ, men som planlægger at blive gravide og er fuldt informeret om risiciene ved at tage topiramat under graviditet. Dette er i overensstemmelse med SAG-N's indstilling.

I indikationen epilepsi validerede PRAC også den gældende rådgivning om at overveje terapeutiske alternativer hos kvinder, der kan få børn, og informationen om faren ved ukontrolleret epilepsi under graviditet. PRAC validerede de nuværende råd, nemlig behovet for en konsultation forud for undfangelse for kvinder, der planlægger at blive gravide, med henblik på at revurdere behandlingen med topiramat og overveje andre terapeutiske muligheder samt nødvendigheden af, at patienter straks meddeler det til lægen, hvis de bliver gravide, og at patienter sammen med lægen beslutter, om behandlingen med topiramat skal fortsætte under graviditeten.

Desuden fandt PRAC, at behandling med topiramat af piger og af kvinder, der kan få børn, bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med behandling af epilepsi eller migræne. Som fremhævet af SAG-N er topiramat hverken førstevalgslægemidlet ved epileptiske sygdomme eller den eneste mulighed ved et bestemt syndrom. Derfor bør alternative behandlinger overvejes hos piger og hos kvinder, der kan få børn. For fast dosis-kombinationslægemidlet topiramat/phentermin validerede PRAC den nuværende anbefaling om, at behandlingen bør indledes og overvåges af en kliniker med erfaring inden for adipositasbehandling. I alle indikationer bør behovet for behandling med topiramat revurderes mindst én gang om året for at bekræfte, at svangerskabsforebyggelsesprogrammet overholdes.

På baggrund af gennemgangen af en potentielt klinisk relevant interaktion mellem topiramat og systemisk hormonal prævention anbefalede PRAC som en forholdsregel, at kvinder, der bruger systemisk hormonal prævention, også bør rådes til at anvende en barrieremetode for at sikre højeffektiv prævention. På grund af behovet for at dække mindst én menstruationscyklus og sikre, at topiramat er tilstrækkeligt clearret fra kroppen, anbefalede udvalget også at opdatere produktinformationen for alle lægemidler indeholdende topiramat, så den afspejler behovet for at fortsætte med prævention i mindst 4 uger efter behandlingens ophør.

I indikationerne for brug af topiramat hos piger med epilepsi eller som migræneprofylakse understreges det endvidere, at ordinerende læger skal sikre, at forældre til/omsorgspersoner for piger forstår, at det er vigtigt at kontakte en specialist, når barnet oplever menarche. På det tidspunkt bør patienten og forældrene/forældrene/plejeren/plejerne have omfattende information om de risici, der er forbundet med eksponering for topiramat *in utero*, og om vigtigheden af at anvende meget effektiv prævention, så snart det er relevant.

Udvalget fandt det desuden nødvendigt at indføre supplerende risikominimeringsforanstaltninger og -værktøjer såsom undervisningsmaterialer i form af en vejledning til sundhedspersoner, herunder en risikobevindsthedsformular, der skal udfyldes sammen med patienten, og en patientvejledning. Disse foranstaltninger er truffet for at øge sundhedspersoners og patienters opmærksomhed omkring risiciene for bivirkninger efter eksponering for topiramat *in utero* og for at fremhæve foranstaltningerne i forbindelse med svangerskabsforebyggelsesprogrammet, som sigter mod at minimere eksponeringen under graviditeten for lægemidler indeholdende topiramat.

Udvalget anbefalede også, at der anbringes et patientkort inde i eller på den ene side af den ydre emballage samt en advarsel på den ydre emballage for at advare kvinder, der kan få børn, om risikoen ved at blive gravid under behandling med topiramat. PRAC bemærkede, at anvendelsen af et

piktogram blev drøftet i SAG-N, men at der ikke blev opnået konsensus om denne mulige foranstaltning. PRAC fandt, at visuelle symboler kan fortolkes forskelligt i de forskellige medlemsstater. PRAC bemærkede endvidere, at de nationale kompetente myndigheder som led i deres mandat kan beslutte at indføre et piktogram på nationalt plan, hvis det er relevant. Det blev også bemærket, at indrammede advarsler i produktinformationen kan indføres af de nationale kompetente myndigheder på nationalt plan, hvor det er relevant.

Endelig mente udvalget, at indehaverne af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder topiramater som monokomponent, bør anmodes om at gennemføre supplerende lægemiddelovervågningsaktiviteter i form af et lægemiddelanvendelsesstudie for at evaluere effektiviteten af de gennemførte risikominimeringsforanstaltninger med særligt fokus på svangerskabsforebyggelse og på yderligere karakterisering af ordineringsmønstrene for topiramater hos målpopulationerne for svangerskabsforebyggelse. Desuden bør indehaverne af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder topiramater som monokomponent, gennemføre spørgeundersøgelser blandt sundhedspersoner og patienter for at vurdere deres viden og adfærd, alt efter hvad der er relevant, med hensyn til risiciene ved anvendelse af topiramater under graviditet, de svangerskabsforebyggende foranstaltninger og modtagelsen/anvendelsen af undervisningsmateriale som led i svangerskabsforebyggelsesprogrammet. Protokollerne for lægemiddelanvendelsesstudiet og spørgeundersøgelserne bør indsendes til PRAC i overensstemmelse med artikel 107n, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF og inden for de aftalte frister.

Der blev desuden vedtaget et direkte brev til sundhedspersoner (DHPC) sammen med en kommunikationsplan for at informere relevante sundhedspersoner om de nye anbefalinger og risikominimeringsforanstaltninger, der er vedtaget som beskrevet ovenfor.

På baggrund af ovenstående fandt udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende topiramater fortsat er gunstigt med forbehold af de aftalte ændringer af produktinformationen, de aftalte betingelser for markedsføringstilladelserne, alt efter hvad der er relevant, og de øvrige risikominimeringsforanstaltninger.

### **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC tog stilling til proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på basis af lægemiddelovervågningsdata om lægemidler indeholdende topiramater.
- PRAC foretog en gennemgang af alle de data, der blev fremlagt i forbindelse med denne gennemgang, for så vidt angår risikoen for NDD'er, og foretog en yderligere gennemgang af nye relevante data om den kendte risiko for MCM'er. Disse data omfattede de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelser, den øvrige tilgængelige faglitteratur og resultatet af høringen af SAG-N.
- PRAC bekræftede den nuværende viden om, at MCM'er og føtal væksthæmning er identificerede risici.
- PRAC overvejede en øget risiko for NDD'er, herunder ASD'er, ID eller ADHD, hos børn af mødre med epilepsi eksponeret for topiramater *in utero*, sammenlignet med børn af mødre med epilepsi uden eksponering for et AED. Der kunne dog ikke drages en endelig konklusion på dette stadie, da de foreliggende data fra epidemiologiske studier af dette emne opviser varierende resultater. Derfor bør NDD'er betragtes som en væsentlig potentiel risiko ved anvendelse af topiramater under graviditet.
- På baggrund af den nye potentielle risiko for NDD'er, sammenholdt med de kendte risici for MCM'er og føtal væksthæmning konkluderede PRAC, at der er behov for at gennemføre

yderligere risikominimeringsforanstaltninger i form af et svangerskabsforebyggelsesprogram for at reducere eksponering for topiramater *in utero*.

Idet PRAC validerede kontraindikationerne ved graviditet og hos kvinder, der kan blive gravide og ikke anvender højeffektiv prævention, i indikationerne migræne og behandling af overvægt, anbefalede udvalget også, at kontraindikationer indføres i indikationen epilepsi. Ved epilepsi var PRAC også enig i, at kontraindikationen ved graviditet finder anvendelse, medmindre der ikke findes nogen passende alternativ behandling, samt hos kvinder, der kan få børn og ikke anvender højeffektiv prævention. For sidstnævnte gruppe indføres der dog en undtagelse for kvinder, for hvem der ikke findes noget egnet alternativ, men som planlægger at blive gravide og er fuldt informeret om risiciene ved at tage topiramater under graviditet.

- PRAC anbefalede desuden supplerende risikominimeringsforanstaltninger bestående af et patientkort, informationsmateriale til sundhedspersoner, herunder en risikobevindsthedsformular, og informationsmateriale til patienter. Der blev også tilføjet en advarsel til den ydre emballage.
- PRAC anmodede indehaverne af markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder topiramater som monokomponent, om at gennemføre studier efter markedsføring for at evaluere effektiviteten af de gennemførte foranstaltninger og vurdere sundhedspersonalets og patienters viden om risiciene og de risikominimeringsforanstaltninger, der er gennemført som et resultat af denne gennemgang

fandt udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende topiramater fortsat er positivt med forbehold af de vedtagne betingelser for markedsføringstilladelserne, de vedtagne ændringer af produktinformationen og de øvrige risikominimeringsforanstaltninger som beskrevet ovenfor.

Udvalget anbefalede derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende topiramater.

PRAC nåede også til enighed om indholdet af DHPC'et og om en kommunikationsplan for distributionen heraf.

### **CMDh's indstilling**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Af klarhedshensyn er de supplerende risikominimeringsforanstaltninger opført individuelt i betingelsen vedrørende RMP-kravet.

### **Samlet konklusion**

På baggrund af ovenstående vurderer CMDh, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende topiramater fortsat er positivt med forbehold af ændring af produktinformationen og med forbehold af ovennævnte betingelser.

CMDh anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder topiramater.