

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Topiramato appartiene al gruppo farmacoterapeutico degli antiepilettici [codice del sistema di classificazione anatomica terapeutica chimica (ATC): N03AX11]. Topiramato è un farmaco antiepilettico che blocca i canali del sodio dipendenti dalla tensione, riduce la depolarizzazione delle membrane attraverso l'ammino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo-propionico (AMPA)/sottotipi kainato dei recettori del glutammato, potenzia l'attività del recettore dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA)(A) ed è un inibitore debole dell'anidraasi carbonica. L'esatto meccanismo d'azione non è noto.

Topiramato è stato approvato per la prima volta nel luglio 1995 nel Regno Unito. I medicinali monocomponente a base di topiramato sono attualmente autorizzati in tutti gli Stati membri dell'Unione europea (UE) / dello Spazio economico europeo (SEE). Topiramato come monocomponente è indicato nel trattamento delle crisi epilettiche e come profilassi dell'emicrania. Nel giugno 2021 mediante una procedura decentrata (SE/H/1963/001-004/DC) un prodotto di associazione a dose fissa contenente topiramato/fentermina è stato autorizzato in Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia, Polonia e Svezia per il trattamento dell'obesità e del sovrappeso a determinate condizioni.

È ben noto che topiramato è teratogeno nei topi, nei ratti, nei conigli e negli esseri umani. In questi ultimi, topiramato attraversa la placenta e concentrazioni simili sono state riscontrate nel cordone ombelicale e nel sangue materno. È inoltre noto che i dati clinici provenienti dai registri di gravidanza indicano che i bambini esposti a topiramato in monoterapia presentano un rischio di malformazioni congenite di 3 volte superiore, tra cui labioschisi e palatoschisi, ipospadia e microcefalia, come già riportato nelle informazioni sul prodotto. Le informazioni sul prodotto per i prodotti monocomponente a base di topiramato contenevano già informazioni su questi rischi e sono state descritte una serie di misure per ridurre l'esposizione delle donne in gravidanza. Per il prodotto in combinazione topiramato/fentermina, oltre alle informazioni su quest'ultimo, esiste un materiale informativo per gli operatori sanitari e i pazienti, che comprende il rischio di gravi esiti avversi alla nascita dopo l'esposizione in utero a topiramato e le misure di minimizzazione del rischio. Inoltre, è in atto uno studio sull'utilizzazione del medicinale volto a valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio finalizzate a evitare l'uso in gravidanza.

Nel 2022 è stato pubblicato nella letteratura scientifica uno studio farmacoepidemiologico di Bjørk et al., 2022 ⁽¹⁾ sui disturbi dello sviluppo neurologico (NDD) associati all'esposizione in utero a diversi farmaci antiepilettici, sulla base dei dati dei registri nordici raccolti tra il 1996 e il 2017. Lo studio è stato condotto su 4,5 milioni di coppie madre-bambino, compresi quasi 25 000 bambini esposti in utero ad almeno un farmaco antiepilettico e seguiti in media fino all'ottavo anno di vita. I risultati dello studio suggeriscono un aumento del rischio di disturbi dello spettro autistico (ASD) e di disabilità intellettiva (ID) nei bambini le cui madri assumevano topiramato durante la gravidanza.

Sulla base dei risultati dello studio di Bjørk et al., 2022, la Francia (ANSM) nel giugno 2022 ha avviato una procedura di segnalazione a livello europeo per valutare il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico dovuti all'esposizione in utero a topiramato. A seguito della valutazione iniziale presso il PRAC, si è ritenuta giustificata una valutazione approfondita del rischio potenziale di disturbi dello sviluppo neurologico. Il 22 agosto 2022 la Francia (ANSM) ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni tenendo conto del rischio noto di malformazioni congenite maggiori sul rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti topiramato nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile in tutte le indicazioni terapeutiche e di formulare una

⁽¹⁾ Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al., "Association of prenatal exposure to antichure medication with risk of autism and intellectual disability", JAMA Neurol. 2022, 79(7):672-681. Pubblicato online il 31 maggio 2022. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269

raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tali medicinali.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 31 agosto 2023 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il PRAC ha ritenuto che i dati riesaminati nel contesto della presente procedura di deferimento non mettano in discussione l'efficacia dei prodotti contenenti topiramato, in quanto non sono stati resi disponibili nuovi dati per modificare il beneficio già accertato dei medicinali nelle rispettive indicazioni approvate.

Per quanto riguarda i rischi, il PRAC ha riesaminato la totalità dei dati presentati nel corso del presente riesame in relazione ai disturbi dello sviluppo neurologico e ha ulteriormente riesaminato i nuovi dati pertinenti sul rischio noto di malformazioni congenite maggiori. Questi dati comprendevano le risposte presentate per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'ulteriore letteratura disponibile e l'esito della consultazione con il gruppo consultivo scientifico per la neurologia (SAG-N).

Per quanto riguarda i disturbi dello sviluppo neurologico, il comitato ha preso in considerazione tre studi farmaco-epidemiologici di grande rilevanza per la valutazione di questo rischio potenziale, poiché tali studi sono stati effettuati in fonti di dati utili, avevano disegni e modelli pertinenti e sono stati condotti correttamente.

Lo studio di Bjørk et al., del 2022, è stato condotto su registri sanitari nazionali consolidati basati sulla popolazione dei cinque paesi nordici, che presentano contesti sanitari e strutture dei dati sanitari simili. Per quanto riguarda topiramato, nei bambini di madri affette da epilessia esposte a esso nel corso della gravidanza è stata riscontrata una maggiore prevalenza di esiti di disturbi dello sviluppo neurologico rispetto ai bambini di madri affette da epilessia non esposti a tale sostanza. Un ulteriore riesame dei dati disponibili ha suggerito che una parte sostanziale di questo incremento della frequenza degli esiti di tali disturbi è correlata a solidi meccanismi di selezione dietro la bassa percentuale di esposizioni a topiramato in gravidanza, sebbene un ruolo causale di topiramato per lo sviluppo di tali disturbi sia considerato possibile in seguito all'esposizione prenatale. Non è stato tuttavia possibile determinare la percentuale del rischio relativo stimato che è effettivamente dovuta a topiramato o alle caratteristiche del paziente e/o della malattia di base; pertanto, le prove nel complesso rimangono deboli.

Lo studio di Dreier et al. del 2023 (2) è stato realizzato essenzialmente nello stesso set di dati dello studio di Bjørk et al. del 2022, ma si è concentrato esclusivamente sulle madri affette da epilessia. In questo studio è stato osservato un aumento dell'incidenza del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) nei bambini esposti in utero a topiramato rispetto a madri/bambini non esposti a un farmaco antiepilettico. In questo studio è stato inoltre rilevato un incremento delle stime puntuali per ASD e ID, sebbene non fossero statisticamente significative. Considerati nel loro insieme, gli studi di Bjørk et al. del 2022 e Dreier et al. del 2023 suggeriscono una prevalenza 2-3 volte più elevata di DSA, ID o ADHD in quasi 300 bambini di madri affette da epilessia esposti a topiramato in utero, rispetto ai bambini di madri con epilessia non esposti a un farmaco antiepilettico. Analogamente a Bjørk et al., 2022, anche per questo studio non è chiaro in che misura questo maggiore rischio di disturbi dello sviluppo neurologico sia causato dall'esposizione a topiramato o da altri fattori di rischio più diffusi nelle madri esposte a topiramato. Il PRAC ha tuttavia ritenuto che questi dati siano sufficientemente solidi da poter essere inseriti nelle informazioni sul prodotto.

(2) Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., "Prenatal Exposure to anticonvulsive Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders", *JAMA Neurol.* Pubblicato online il 17 aprile 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online prima della stampa. PMID: 37067807

Lo studio di Hernandez-Diaz et al. del 2022 ⁽³⁾ è stato uno studio di coorte sulle donne incinte e sui loro figli condotto nelle banche dati statunitensi relative all'utilizzo dell'assistenza sanitaria. Complessivamente sono state individuate 2 469 gravidanze esposte a topiramato e, tra queste, ne sono state riscontrate 1 030 in madri affette da epilessia. Nello studio sono stati analizzati anche i dati relativi a lamotrigina e valproato. Le esposizioni a lamotrigina sono particolarmente importanti per affrontare il problema del confondimento per indicazione, in quanto questa sostanza è ampiamente considerata sicura per il feto in via di sviluppo. Queste analisi comprendevano 7 130 gravidanze esposte a lamotrigina, di cui 3 134 in madri che avevano sofferto di epilessia. L'aumento del rischio di disturbi dello sviluppo neurologico osservato nei bambini delle madri in gravidanza esposti a valproato può sostenere le analisi della sensibilità del test con un aumento ben consolidato del rischio per i disturbi dello sviluppo neurologico. Per valproato, sono stati osservati aumenti attesi dei rapporti di rischio per gli esiti di disturbi dello sviluppo neurologico. Tuttavia, questo studio non ha mostrato un aumento di tali rapporti per gli esiti dello sviluppo neurologico nei bambini di donne affette da epilessia esposti a topiramato o lamotrigina in utero. Ciò conferma che altri fattori diversi dall'esposizione a topiramato spiegano, almeno in parte, l'aumento dell'incidenza di esiti relativi allo sviluppo neurologico quando si confrontano bambini esposti in utero a topiramato con bambini della popolazione generale non esposti. Il PRAC ha ritenuto che questo studio fosse di particolare importanza nell'ambito di questo riesame dato l'elevato numero di gravidanze esposte a topiramato, la sua concezione adeguata, la durata rilevante del follow-up sui bambini, per 8 anni, una quota considerevole di eventi rilevanti e una particolare attenzione rivolta al controllo della distorsione.

Nel complesso, sebbene non sia stato possibile trarre conclusioni definitive sul rischio di disturbi dello sviluppo neurologico alla luce dei risultati incoerenti dei dati attualmente disponibili, il PRAC ha concluso che i disturbi dello sviluppo neurologico dovrebbero essere considerati un rischio potenziale importante per l'uso di topiramato durante la gravidanza e che i dati di questi tre studi osservazionali dovrebbero essere riportati nelle informazioni sul prodotto di tutti i prodotti contenenti topiramato.

Per quanto riguarda le malformazioni congenite e le limitazioni della crescita fetale, questi rappresentano rischi ben definiti dopo l'esposizione in utero a topiramato e sono già riportati nelle informazioni sul prodotto di tutti i prodotti contenenti topiramato. Prove supplementari tratte dagli studi di Cohen et al., 2023 ⁽⁴⁾ e Hernandez-Diaz, 2017 ⁽⁵⁾, confermano ulteriormente i rischi di gravi esiti avversi alla nascita con topiramato e forniscono ulteriore chiarezza sull'entità di tali rischi. I dati disponibili mostrano che nelle donne che avevano assunto topiramato durante la gravidanza, 4-9 bambini su 100 presentavano difetti congeniti, rispetto a 1-3 bambini su 100 nati da donne non sottoposte a tale trattamento. Inoltre, circa 18 bambini su 100 erano più piccoli e pesavano meno del previsto alla nascita quando le madri avevano assunto topiramato durante la gravidanza, rispetto ai 5 bambini su 100 nati da madri non affette da epilessia e che non assumevano farmaci antiepilettici. Il PRAC era del parere che questi risultati debbano essere riportati nelle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti topiramato.

Per quanto riguarda le misure di minimizzazione di tali rischi, il PRAC ha confermato le misure già in atto e ha raccomandato di rafforzare ulteriormente le controindicazioni. Il comitato ha inoltre concordato l'attuazione di ulteriori misure e strumenti di minimizzazione del rischio sotto forma di un

⁽³⁾ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopment Disorders in Children. (2022), In: COMPENDI (ABSTRACTS) dell'ICPE 2022, 38ª conferenza internazionale sulla farmacoepidemiologia e sulla gestione dei rischi terapeutici (ICPE), Copenaghen, Danimarca, 26-28 agosto 2022. *Farmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47

⁽⁴⁾ Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., "Comparative safety of antichhization medication monotherapy for major malformations", *Ann Neurol*, 2023, 93: 551-562

⁽⁵⁾ 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 settembre;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694

programma di prevenzione della gravidanza. Per una maggiore chiarezza, nelle informazioni sul prodotto sono state anche apportate alcune modifiche alla formulazione esatta di queste misure.

Pertanto, il PRAC ha confermato le controindicazioni in gravidanza quando topiramato è usato come profilassi antiemicranica o per il trattamento dell'obesità o del sovrappeso. Inoltre, in tutte le indicazioni, sono già stati adottati consigli sull'esecuzione dei test di gravidanza prima del trattamento delle donne in età fertile e sulla necessità di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace. Sono inoltre disponibili dichiarazioni sulla necessità che le donne siano pienamente informate sui rischi connessi all'uso di topiramato durante la gravidanza.

In aggiunta, il comitato ha raccomandato l'aggiunta di controindicazioni nell'indicazione per l'epilessia. Sebbene il SAG-N non abbia ritenuto che vi fossero prove sufficienti a sostegno di una controindicazione sull'uso di topiramato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile per il trattamento dell'epilessia, il PRAC ha ritenuto che una controindicazione durante la gravidanza sia giustificata, a meno che non esista alcun trattamento alternativo adeguato, così come nelle donne in età fertile che non utilizzano una contraccezione altamente efficace. Per l'ultimo gruppo, il PRAC ha convenuto di introdurre un'eccezione per le donne per le quali non esiste un'alternativa idonea, ma che pianificano una gravidanza e sono pienamente informate dei rischi dell'assunzione di topiramato durante la medesima. Ciò è in linea con il parere del SAG-N.

Per quanto riguarda l'indicazione per l'epilessia, il PRAC ha inoltre confermato l'attuale parere di prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative nelle donne in età fertile e le informazioni sui rischi dell'epilessia incontrollata per la gravidanza. Il PRAC ha confermato gli attuali consigli, vale a dire la necessità di una visita di concepimento per le donne che pianificano una gravidanza per rivalutare il trattamento con topiramato e prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche, nonché la necessità che i pazienti informino immediatamente il proprio medico in caso di gravidanza e di dover decidere insieme se il trattamento con topiramato debba continuare durante la gravidanza.

Inoltre, il PRAC ha convenuto che il trattamento con topiramato nelle bambine e nelle donne in età fertile debba essere avviato e controllato da un medico esperto nel trattamento dell'epilessia o dell'emicrania. Come evidenziato dal SAG-N, topiramato non è né il medicinale di prima linea per i disturbi epilettici né l'unica opzione per una determinata sindrome. Pertanto, per le bambine e le donne in età fertile devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative. Per il medicinale a combinazione a dose fissa topiramato/fentermina, il PRAC ha confermato l'attuale raccomandazione secondo cui il trattamento dovrebbe essere avviato e supervisionato da un clinico esperto nel trattamento dell'obesità. In tutte le indicazioni, la necessità di un trattamento con topiramato deve essere rivalutata almeno una volta all'anno per confermare che il programma di prevenzione della gravidanza sia rispettato.

In base all'esame di un'interazione potenzialmente rilevante dal punto di vista clinico tra topiramato e i contraccettivi ormonali sistemici, il PRAC ha raccomandato, come misura precauzionale, che alle donne che usano contraccettivi ormonali sistemici sia consigliato di utilizzare anche un metodo di barriera per garantire una contraccezione altamente efficace. In base alla necessità di coprire almeno un ciclo mestruale e di garantire che topiramato sia stato adeguatamente eliminato dall'organismo, il comitato ha inoltre raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto relativamente a tutti i medicinali contenenti topiramato al fine di prendere in considerazione la necessità di continuare la contraccezione per almeno 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Nelle indicazioni riguardanti l'uso di topiramato in bambine affette da epilessia o come profilassi dell'emicrania, il medico prescrittore deve assicurarsi che i genitori/tutori delle bambine comprendano la necessità di contattare uno specialista appena la bambina ha il menarca. In quel momento, al paziente e ai genitori/prestatori di assistenza devono essere fornite informazioni esaurienti sui rischi

dovuti all'esposizione di topiramato in utero e sulla necessità di utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci non appena possibile.

Inoltre, il comitato ha ritenuto necessario realizzare ulteriori misure e strumenti di minimizzazione del rischio, quali materiale informativo per gli operatori sanitari, sotto forma di una guida per costoro, tra cui un modulo per la sensibilizzazione ai rischi da compilare con il paziente, oltre che per i pazienti, sotto forma di una guida per questi ultimi. Queste misure sono messe in atto per sensibilizzare gli operatori sanitari e i pazienti sui rischi di esiti avversi dopo l'esposizione in utero a topiramato, e per mettere in evidenza le misure del programma di prevenzione della gravidanza volto a ridurre al minimo l'esposizione della gravidanza durante il trattamento con prodotti contenenti topiramato.

Il comitato ha anche raccomandato di inserire nella confezione una scheda per i pazienti, o di apporla su un lato della confezione esterna, e di applicare su di essa un'avvertenza per avvisare le donne in età fertile in merito ai rischi legati alla gravidanza durante l'assunzione di topiramato. Il PRAC ha osservato che l'uso di un pittogramma è stato discusso dal SAG-N, ma che non è stato raggiunto un consenso su questa possibile misura. Il PRAC ha ritenuto che i simboli visivi possano essere interpretati in modo diverso nei vari Stati membri. Il PRAC ha inoltre osservato che, nell'ambito del loro mandato, le autorità nazionali competenti possono decidere di realizzare un pittogramma a livello nazionale, se del caso. È stato pure osservato che l'uso delle avvertenze contenute nelle informazioni sul prodotto può essere deciso dalle autorità nazionali competenti a livello nazionale, se del caso.

Infine, il comitato ha ritenuto che ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti monocomponente a base di topiramato debba essere richiesto di attuare ulteriori attività di farmacovigilanza sotto forma di uno studio sull'utilizzazione del medicinale per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio attuate, con particolare attenzione alla prevenzione delle gravidanze e all'ulteriore caratterizzazione dei modelli di prescrizione di topiramato nelle popolazioni bersaglio per la prevenzione della gravidanza. Inoltre, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti monocomponente a base di topiramato dovrebbero condurre indagini presso gli operatori sanitari e i pazienti per valutare le loro conoscenze e il loro comportamento, se del caso, in merito ai rischi dell'assunzione di topiramato durante la gravidanza e le misure attuate per prevenire la gravidanza nonché la ricezione/l'uso di materiale informativo nell'ambito del programma di prevenzione della gravidanza. I protocolli per lo studio sull'utilizzazione del medicinale e le indagini devono essere presentati al PRAC conformemente all'articolo 107 *quindecies*, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, secondo un calendario concordato.

È stata inoltre concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente a un piano di comunicazione, per informare gli operatori sanitari interessati in merito alle nuove raccomandazioni e alle misure di minimizzazione del rischio convenute descritte sopra.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischio/beneficio dei prodotti contenenti topiramato resti favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto, le condizioni concordate per le autorizzazioni all'immissione in commercio, se del caso, e altre misure di minimizzazione del rischio.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che:

- il PRAC ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza sui prodotti contenenti topiramato.
- Il PRAC ha esaminato la totalità dei dati presentati nel corso di questa revisione in relazione al rischio di disturbi dello sviluppo neurologico e ha ulteriormente esaminato nuovi dati pertinenti sul rischio noto di malformazioni congenite maggiori. Tali dati comprendevano le risposte

presentate per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'ulteriore letteratura disponibile e l'esito della consultazione con il SAG-N.

- Il PRAC ha confermato le attuali conoscenze sul fatto che le malformazioni congenite maggiori e le limitazioni della crescita fetale sono rischi definiti.
- Il PRAC ha preso in considerazione la possibilità di un incremento del rischio di disturbi dello sviluppo neurologico, quali ASD, ID o ADHD, nei bambini di madri affette da epilessia esposti a topiramato in utero, rispetto ai bambini di madri affette da epilessia non esposti a un farmaco antiepilettico. Tuttavia, in questa fase non è stato possibile trarre una conclusione definitiva, in quanto i dati disponibili provenienti da studi epidemiologici su questo tema mostrano risultati incoerenti. Pertanto, i disturbi dello sviluppo neurologico devono essere considerati come un importante rischio potenziale nell'uso di topiramato durante la gravidanza.
- In considerazione del nuovo rischio potenziale di disturbi dello sviluppo neurologico, considerato insieme ai rischi noti di malformazioni congenite maggiori e alle limitazioni della crescita fetale, il PRAC ha concluso che è necessario attuare ulteriori misure di minimizzazione del rischio sotto forma di un programma di prevenzione della gravidanza per ridurre l'esposizione in utero a topiramato.

Pur avendo il PRAC confermato le controindicazioni in gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano una contraccezione altamente efficace relativamente all'emicrania e al trattamento del sovrappeso, il comitato ha raccomandato anche l'aggiunta di controindicazioni relativamente all'epilessia. In quest'ultima, il PRAC ha inoltre convenuto che la controindicazione in gravidanza è pertinente, a meno che non vi sia un trattamento alternativo adeguato, così come nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi altamente efficaci. Tuttavia, per quest'ultimo gruppo, è prevista un'eccezione per le donne per cui non esiste un'alternativa idonea, ma che pianificano una gravidanza e che sono pienamente informate dei rischi dell'assunzione di topiramato nel corso della stessa.

- Il PRAC ha inoltre raccomandato attività aggiuntive di minimizzazione del rischio, tra cui una scheda paziente e materiale informativo per gli operatori sanitari, tra cui un modulo di sensibilizzazione al rischio, e per i pazienti. Si è anche aggiunta un'avvertenza nella confezione esterna.
- Il PRAC ha chiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti monocomponente a base di topiramato di condurre studi post-autorizzazione per valutare l'efficacia delle misure attuate e il livello di conoscenza degli operatori sanitari e dei pazienti sui rischi e sulle misure di minimizzazione attuate come risultato di questo riesame.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischio/beneficio dei prodotti contenenti topiramato rimanga favorevole, fatte salve le condizioni concordate per le autorizzazioni all'immissione in commercio, le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e le altre misure di minimizzazione del rischio descritte sopra.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti topiramato.

Il PRAC ha inoltre concordato il contenuto della comunicazione diretta agli operatori sanitari insieme a un piano di comunicazione per la sua distribuzione.

Parere del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Per motivi di chiarezza, le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio sono state elencate individualmente nella condizione relativa al requisito del piano di gestione del rischio.

Conclusioni generali

Il CMDh, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti topiramato resti favorevole, fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto e alle condizioni.

Pertanto, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti topiramato.