

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Topiramát nale¿y do grupy farmakoterapeutycznej leków przeciwpadaczkowych (kod w systemie klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC)): N03AX11). Topiramát jest lekiem przeciwpadaczkowym (AED), który blokuje kanały sodowe bramkowane napięciem, zmniejsza depolaryzację błony przez receptory glutaminianu nale¿ące do podtypów kwasu amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego/kwasu kainowego, zwiększa aktywność receptorów kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)(A) i jest słabym inhibitorem anhidrazy węglowej. Dokładny mechanizm działania jest nieznan.

Topiramát został po raz pierwszy zarejestrowany w lipcu 1995 r. w Zjednoczonym Królestwie. Produkty lecznicze zawierające topiramát jako pojedynczy składnik są obecnie dopuszczone do obrotu we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej (UE)/Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG). Jako pojedynczy składnik, topiramát jest wskazany do stosowania w leczeniu napadów drgawkowych oraz w profilaktyce migreny. W czerwcu 2021 r. skojarzenie w stałej dawce zawierające topiramát/fenterminę zostało dopuszczone do obrotu w drodze procedury zdecentralizowanej (SE/H/1963/001-004/DC) w Danii, Finlandii, Islandii, Norwegii, Polsce i Szwecji w celu leczenia otyłości i nadwagi pod pewnymi warunkami.

Powszechnie wiadomo, że topiramát jest teratogenny u myszy, szczurów, królików i ludzi. U ludzi topiramát przenika przez łożysko, a podobne stężenia stwierdzono we krwi pępowinowej i matczynej. Wiadomo ponadto, że dane kliniczne z rejestrów ciąży wskazują, że u niemowląt otrzymujących topiramát w monoterapii występuje 3-krotnie wyższe ryzyko wad wrodzonych, w tym rozszczepu wargi i podniebienia, spodziectwa i mikrocefalii, co znalazło już odzwierciedlenie w drukach informacyjnych. Druki informacyjne dotyczące produktów jednoskładnikowych zawierających topiramát uwzględniały już informacje na temat tego ryzyka. Ponadto opisano szereg działań mających na celu zmniejszenie ekspozycji kobiet w ciąży. W przypadku produktu złożonego zawierającego topiramát/fenterminę oprócz druków informacyjnych istnieją materiały edukacyjne dla personelu medycznego i pacjentów, w których opisano ryzyko poważnych niepożądanych rezultatów ciąży po ekspozycji in utero na topiramát, a także czynności mające na celu zminimalizowanie ryzyka. Ponadto przeprowadzono badanie dotyczące stosowania leku w celu oceny skuteczności działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, aby uniknąć stosowania leku w ciąży.

W 2022 r. w literaturze opublikowano wyniki badania farmakoepidemiologicznego przeprowadzonego przez Bjørk i wsp., 2022¹ na temat zaburzeń neurorozwojowych (NDD) związanych z ekspozycją in utero na kilka leków przeciwpadaczkowych na podstawie danych pochodzących z nordyckich rejestrów i zebranych w latach 1996–2017. W badaniu udział wzięło 4,5 mln par matka-dziecko, w tym blisko 25 000 dzieci poddanych ekspozycji in utero na co najmniej jeden lek przeciwpadaczkowy i obserwowanych średnio do 8. roku życia. Wyniki badania sugerowały zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń spektrum autyzmu (ASD) i niepełnosprawności intelektualnej (ID) u dzieci, których matki przyjmowały topiramát w trakcie ciąży.

Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Bjørk i wsp., 2022 r., w czerwcu 2022 r. Francja (ANSM) wszczęła procedurę sygnałową na poziomie europejskim w celu oceny ryzyka wystąpienia NDD w wyniku ekspozycji na topiramát in utero. Po wstępnej ocenie przez PRAC za uzasadnioną uznano dokładną ocenę potencjalnego ryzyka wystąpienia NDD. W dniu 22 sierpnia 2022 r. na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Francja (ANSM) rozpoczęła procedurę wyjaśniającą na podstawie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do PRAC o ocenę wpływu powyższych wątpliwości z uwzględnieniem znanego ryzyka poważnych wad wrodzonych

¹ 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. Opublikowano online w dniu 31 maja 2022 r. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

na stosunek korzyści do ryzyka produktów zawierających topiramát u kobiet w ciąży i zdolnych do zajścia w ciążę we wszystkich wskazaniach terapeutycznych oraz o wydanie zalecenia, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić lub cofnąć pozwolenia na dopuszczenie tych produktów do obrotu.

W dniu 31 sierpnia 2023 r. PRAC wydał zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

PRAC uznał, że dane ocenione w kontekście tej procedury wyjaśniającej nie podważają skuteczności produktów zawierających topiramát, gdyż nie udostępniono nowych danych pozwalających na zmianę już ustalonych korzyści stosowania tych produktów leczniczych w odpowiednich, zarejestrowanych wskazaniach.

W odniesieniu do ryzyka PRAC dokonał przeglądu całości danych przedłożonych w ramach tego przeglądu w odniesieniu do NDD, a następnie dokonał dalszego przeglądu nowych istotnych danych dotyczących znanego ryzyka MCM. Dane te obejmowały odpowiedzi udzielone na piśmie przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dodatkową dostępną literaturę oraz wyniki konsultacji z Naukową Grupą Doradcą ds. Neurologii (SAG-N).

W odniesieniu do NDD Komitet wziął pod uwagę trzy badania farmakoepidemiologiczne mające zasadnicze znaczenie dla oceny tego potencjalnego ryzyka, ponieważ badania te zostały przeprowadzone w użytecznych źródłach danych, miały odpowiednie projekty oraz zostały dobrze przeprowadzone.

Badanie autorstwa Bjørk i wsp., 2022 r. przeprowadzono w ugruntowanych krajowych rejestrach opieki zdrowotnej opartych na populacji z pięciu krajów nordyckich, które mają podobne konteksty opieki zdrowotnej oraz struktury danych dotyczących zdrowia. W przypadku topiramátu zaobserwowano wyższą częstość występowania NDD u dzieci matek z padaczką, które były poddane ekspozycji na topiramát w czasie ciąży, w porównaniu z dziećmi matek z padaczką niepoddanych ekspozycji na działanie tej substancji. Dalsza analiza dostępnych danych sugeruje, że znaczna część takiego podwyższonego występowania NDD wiąże się z silnymi mechanizmami selekcji, kryjącymi się za niskim odsetkiem ekspozycji ciężarnych na topiramát, chociaż uważa się, że przyczynowa rola topiramátu w powstawaniu NDD jest możliwa po ekspozycji prenatalnej. Nie można było jednak określić części szacowanego ryzyka względnego związanego z topiramátem lub z powodu podstawowych cech pacjenta i/lub choroby, w związku z czym dowody pozostają ogólnie słabe.

Badanie przeprowadzone przez Dreiera i wsp., 2023 r.², przeprowadzono zasadniczo w tym samym zbiorze danych, co badanie autorstwa Bjørka i wsp., 2022 r., ale skupiało się ono wyłącznie na matkach chorujących na padaczkę. W badaniu tym obserwowano zwiększoną częstość występowania zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci poddanych ekspozycji na topiramát in utero w porównaniu z matkami/dziećmi niepoddanymi ekspozycji na leki przeciwpadaczkowe. Ponadto w badaniu tym zaobserwowano podwyższone estymacje punktowe dla ASD i ID, chociaż nie były one istotne statystycznie. Łącznie badania przeprowadzone przez Bjørka i wsp., 2022 r. oraz Dreiera i wsp., 2023 r. sugerują od 2 do 3 razy wyższą częstość występowania ASD, ID lub ADHD u blisko 300 dzieci matek z padaczką poddanych ekspozycji na topiramát in utero w porównaniu z dziećmi matek z padaczką, które nie zostały poddane ekspozycji na leki przeciwpadaczkowe. Podobnie jak w przypadku pracy autorstwa Bjørk i wsp., 2022 r., również w tym badaniu nie było jasne, w jakim stopniu to wyższe ryzyko NDD jest spowodowane ekspozycją na topiramát lub innymi czynnikami ryzyka, które są bardziej rozpowszechnione u matek poddanych

² Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., „Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders”, JAMA Neurol. Opublikowano online w dniu 17 kwietnia 2023 r. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Opublikowano online przed drukiem. PMID: 37067807

ekspozycji na topiramatem. Niemniej jednak PRAC uznał, że dane te są wystarczająco mocne, aby znaleźć odzwierciedlenie w drukach informacyjnych.

Badanie autorstwa Hernandez-Diaz i wsp., 2022 r.³ było badaniem kohortowym dotyczącym kobiet w ciąży i ich dzieci, przeprowadzonym w amerykańskich bazach danych dotyczących wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej. Ogółem zidentyfikowano 2469 ciąż z ekspozycją na topiramatem, a wśród nich 1030 ciąż u matek cierpiących na padaczkę. W badaniu tym przeanalizowano również dane dotyczące zarówno lamotryginy, jak i walproinianu. Ekspozycja na lamotryginę ma szczególne znaczenie w odniesieniu do czynników zakłócających według wskazania, ponieważ substancja ta jest powszechnie uważana za bezpieczną dla rozwijającego się płodu. Analizy te obejmowały 7130 ciąż z ekspozycją na lamotryginę, w tym 3134 u matek, które chorowały na padaczkę. Zwiększone ryzyko wystąpienia NDD obserwowane u dzieci ciężarnych matek poddanych ekspozycji na walproinian może stanowić podstawę analiz czułości testów z dobrze ustalonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia NDD. W przypadku walproinianu zaobserwowano spodziewany wzrost względnego ryzyka (HR) NDD. W badaniu tym nie wykazano jednak podwyższonych wartości HR dla wyników w zakresie neurorozwoju u dzieci kobiet z padaczką poddanych ekspozycji na topiramatem lub lamotryginę in utero. Świadczy to o tym, że czynniki inne niż ekspozycja na topiramatem przynajmniej częściowo wyjaśniają wzrost występowania efektów neurorozwojowych w przypadku dzieci poddanych ekspozycji na topiramatem in utero w porównaniu z pochodzącymi z populacji ogólnej dziećmi niepoddanymi ekspozycji. PRAC uznał, że badanie to ma szczególne znaczenie w przypadku tej oceny ze względu na dużą liczbę ciąż z ekspozycją na topiramatem, właściwy projekt, odpowiednią długość okresu obserwacji dzieci trwającą ponad 8 lat, wyraźny odsetek istotnych zdarzeń i odpowiednie uwzględnienie kontroli błędów statystycznego.

Ogólnie rzecz biorąc, chociaż nie można było wyciągnąć żadnych jednoznacznych wniosków co do ryzyka NDD w świetle niespójnych wyników dostępnych obecnie danych, PRAC stwierdził, że NDD należy uznać za istotne potencjalne ryzyko stosowania topiramatu w okresie ciąży oraz że dane z tych trzech badań obserwacyjnych powinny znaleźć odzwierciedlenie w drukach informacyjnych w przypadku wszystkich produktów zawierających topiramatem.

W odniesieniu do wad wrodzonych i ograniczeń wzrostu płodu zagrożenia te są dobrze ugruntowanymi zidentyfikowanymi zagrożeniami po ekspozycji na topiramatem in utero i są już odzwierciedlone w drukach informacyjnych wszystkich produktów zawierających topiramatem. Dodatkowe dowody pochodzące z badań Cohena i wsp., 2023 r.⁴ oraz Hernandez-Diaz, 2017 r.⁵ potwierdzają dalej ryzyko poważnych niepożądanych rezultatów ciąży związanych ze stosowaniem topiramatu oraz dostarczają wyjaśnień co do skali tego ryzyka. Dostępne dane wskazują, że w przypadku kobiet, które przyjmowały topiramatem w czasie ciąży, u 4 do 9 na 100 dzieci występowały wady wrodzone, w porównaniu z 1 do 3 na 100 dzieci urodzonych przez kobiety, które nie przyjmowały takiego leczenia. Ponadto około 18 dzieci na 100 było mniejszych, a ich waga była niższa od oczekiwanej w momencie urodzenia, gdy matki przyjmowały topiramatem w czasie ciąży, w porównaniu z 5 dziećmi na 100 urodzonych przez matki bez padaczki i nieprzyjmujące leku przeciwpadaczkowego. PRAC był zdania, że wyniki te powinny znaleźć odzwierciedlenie w drukach informacyjnych w przypadku wszystkich produktów zawierających topiramatem.

³ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), w: ABSTRACTS of ICPE 2022, 38. Międzynarodowa Konferencja na temat Farmakoepidemiologii i Kontroli Ryzyka Terapeutycznego (ICPE), Kopenhaga, Dania, 26–28 sierpnia 2022 r. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstrakt 47

⁴ Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., „Comparative safety of antiseizure 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 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694

W odniesieniu do czynności mających na celu zminimalizowanie ryzyka w związku z tymi zagrożeniami, PRAC potwierdził wdrożone już środki i zalecił dalsze podkreślanie przeciwwskazań. Komitet uzgodnił również wdrożenie dalszych działań i narzędzi służących zminimalizowaniu ryzyka w formie programu zapobiegania ciąży. W drukach informacyjnych wprowadzono również szereg zmian w dokładnym brzmieniu tych środków w celu zapewnienia większej jasności.

W związku z tym PRAC potwierdził przeciwwskazania dotyczące ciąży w przypadku stosowania topiramatu w profilaktyce migreny bądź w leczeniu otyłości lub nadwagi. Ponadto we wszystkich wskazaniach wprowadzono już zalecenia dotyczące testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym oraz konieczności stosowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji. Dostępne są również oświadczenia o konieczności pełnego informowania kobiet o zagrożeniach związanych ze stosowaniem topiramatu w okresie ciąży.

Komitet zalecił również wprowadzenie przeciwwskazań do stosowania we wskazaniach związanych z padaczką. Chociaż SAG-N nie uznała, że istnieją wystarczające dostępne dowody na poparcie przeciwwskazania do stosowania topiramatu w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym w leczeniu padaczki, PRAC uznał, że przeciwwskazanie do stosowania w ciąży jest uzasadnione, chyba że nie istnieje odpowiednie leczenie alternatywne, a także w przypadku kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji. W przypadku tej ostatniej grupy pacjentów PRAC zgodził się na wprowadzenie wyjątku dla kobiet, w przypadku których nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego, ale które planują ciążę i są w pełni informowane o ryzyku związanym z przyjmowaniem topiramatu w czasie ciąży. Jest to zgodne ze stanowiskiem SAG-N.

We wskazaniu do stosowania w leczeniu padaczki PRAC potwierdził również obecne zalecenia dotyczące rozważenia alternatywnych opcji terapeutycznych w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz informacje na temat ryzyka wystąpienia niekontrolowanej padaczki w czasie ciąży. PRAC potwierdził obecne porady, a mianowicie konieczność przeprowadzenia wizyty przed poczęciem w przypadku kobiet planujących ciążę w celu dokonania ponownej oceny leczenia topiramatem i rozważenia innych możliwości terapeutycznych, a także potrzebę natychmiastowego poinformowania lekarza przez pacjentkę o ciąży oraz że pacjentki powinny wspólnie z lekarzem zdecydować, czy leczenie topiramatem należy kontynuować w okresie ciąży.

Ponadto PRAC zgodził się, że leczenie topiramatem u dzieci płci żeńskiej i kobiet zdolnych do zajścia w ciążę powinno być inicjowane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu padaczki lub migreny. Jak podkreśliła SAG-N, topiramatu nie jest ani lekiem pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń padaczkowych, ani jedyną opcją w przypadku jakiegokolwiek konkretnego zespołu. W związku z tym u dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne. W przypadku skojarzenia topiramatu/fenterminy w stałej dawce PRAC potwierdził aktualne zalecenie, zgodnie z którym leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu otyłości. We wszystkich wskazaniach należy ponownie oceniać konieczność stosowania topiramatu co najmniej raz w roku w celu potwierdzenia przestrzegania programu zapobiegania ciąży.

Na podstawie przeglądu potencjalnie istotnej klinicznie interakcji między topiramatem a ogólnoustrojowymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi PRAC zalecił jako środek zapobiegawczy, aby kobietom stosującym ogólnoustrojowe hormonalne środki antykoncepcyjne zalecano również stosowanie metody barierowej w celu zapewnienia wysoce skutecznej antykoncepcji. Ze względu na konieczność stosowania przez co najmniej jeden cykl menstruacyjny i zapewnienia odpowiedniej eliminacji topiramatu z organizmu, Komitet zalecił również aktualizację druków informacyjnych wszystkich produktów zawierających topiramatu w celu odzwierciedlenia potrzeby utrzymania antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie po zaprzestaniu leczenia.

We wskazaniach dotyczących stosowania topiramatu u dzieci płci żeńskiej z padaczką lub w profilaktyce migreny podkreśla się ponadto, że lekarze przepisujący lek muszą dopilnować, aby rodzice/opiekunowie dzieci płci żeńskiej rozumieli potrzebę skontaktowania się ze specjalistą po wystąpieniu u dziecka pierwszej miesiączki. W tym czasie pacjentce oraz rodzicowi (rodzicom)/opiekunowi (opiekunom) należy przekazać wyczerpujące informacje na temat ryzyka związanego z ekspozycją na topiramat in utero oraz o potrzebie stosowania wysoce skutecznej antykoncepcji, gdy tylko będzie to właściwe.

Ponadto Komitet uznał za konieczne wdrożenie dodatkowych środków i narzędzi minimalizowania ryzyka jako materiałów edukacyjnych dla personelu medycznego w formie przewodnika dla personelu medycznego, w tym formularza dotyczącego świadomości ryzyka, który należy wypełnić z pacjentką, oraz dla pacjentek w formie przewodnika dla pacjentek. Środki te zostały wdrożone w celu zwiększenia świadomości personelu medycznego i pacjentek na temat ryzyka wystąpienia działań niepożądanych po ekspozycji na topiramat in utero oraz w celu podkreślenia środków wprowadzonych w ramach programu zapobiegania ciąży, mających na celu zminimalizowanie ekspozycji ciąży w trakcie leczenia produktami zawierającymi topiramat.

Komitet zalecił również umieszczenie karty pacjenta wewnątrz opakowania zewnętrznego lub zamocowanie jej do jednej strony opakowania zewnętrznego, a także umieszczenie ostrzeżenia na opakowaniu zewnętrznym, aby ostrzec kobiety w wieku rozrodczym o zagrożeniach związanych z ciążą podczas stosowania topiramatu. PRAC zauważył, że zastosowanie piktogramu było przedmiotem dyskusji na forum SAG-N, ale nie osiągnięto konsensusu w sprawie tego możliwego środka. PRAC uznał, że symbole wizualne mogą być różnie interpretowane w poszczególnych państwach członkowskich. PRAC zauważył ponadto, że w ramach swoich kompetencji właściwe organy krajowe mogą w stosownych przypadkach podjąć decyzję o wprowadzeniu piktogramu na poziomie krajowym. Zauważono również, że o stosowaniu ostrzeżeń umieszczonych w drukach informacyjnych produktu mogą decydować właściwe organy krajowe na szczeblu krajowym, stosownie do przypadku.

Wreszcie Komitet uznał, że należy zwrócić się do posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów jednoskładnikowych zawierających topiramat o podjęcie dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w formie badania wykorzystania leku z zamiarem oceny skuteczności wdrożonych środków minimalizacji ryzyka, ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania ciąży i dalszego opisanie wzorców przepisywania topiramatu w populacjach docelowych w celu zapobiegania ciąży. Ponadto podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów jednoskładnikowych zawierających topiramat powinny przeprowadzić badania wśród personelu medycznego i pacjentów w celu oceny ich wiedzy i zachowania, w stosownych przypadkach, w odniesieniu do ryzyka związanego ze stosowaniem topiramatu podczas ciąży oraz środków wprowadzonych w celu zapobiegania ciąży, a także otrzymania/wykorzystania materiałów edukacyjnych w ramach programu zapobiegania ciąży. Protokoły badania wykorzystania leku i ankiety należy przedłożyć PRAC zgodnie z art. 107n ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE zgodnie z ustalonym harmonogramem.

Zatwierdzono także pismo skierowane do personelu medycznego, wraz ze strategią komunikacji, w celu poinformowania ich o opisanych wyżej nowych zaleceniach i uzgodnionych środkach służących zminimalizowaniu ryzyka.

W związku z powyższym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów zawierających topiramat pozostaje pozytywny, z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych produktu, uzgodnionych warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, stosownie do przypadku, oraz innych środków minimalizacji ryzyka.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozpatrzył procedurę przewidzianą w art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wynikającą z danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktów zawierających topiramát.
- PRAC dokonał przeglądu całości danych przedłożonych w ramach tego przeglądu w odniesieniu do ryzyka NDD, a następnie dokonał dalszego przeglądu nowych istotnych danych dotyczących znanego ryzyka MCM. Dane te obejmowały odpowiedzi udzielone na piśmie przez MAH, dodatkową dostępną literaturę oraz wyniki konsultacji z SAG-N.
- PRAC potwierdził obecną wiedzę, że zidentyfikowano zagrożenia związane z MCM i ograniczeniami wzrostu płodu.
- PRAC uwzględnił podwyższone ryzyko wystąpienia NDD, w tym ASD, ID lub ADHD u dzieci matek z padaczką poddanych ekspozycji na działanie topiramatu in utero, w porównaniu z dziećmi matek cierpiących na padaczkę, które nie zostały poddane ekspozycji na leki przeciwpadaczkowe. Na tym etapie nie można było jednak wyciągnąć ostatecznych wniosków, ponieważ dostępne dane z badań epidemiologicznych w tej kwestii wskazują na niespójne wyniki. Z tego względu NDD należy uznać za istotne potencjalne ryzyko stosowania topiramatu w okresie ciąży.
- Ze względu na nowe potencjalne ryzyko wystąpienia NDD, w połączeniu ze znanymi zagrożeniami związanymi z MCM i ograniczeniami rozwoju płodu, PRAC stwierdził, że istnieje potrzeba wdrożenia dalszych działań mających na celu minimalizację ryzyka w postaci programu zapobiegania ciąży mającego na celu zmniejszenie ekspozycji na topiramát in utero.

Choć PRAC potwierdził przeciwwskazania dla kobiet w ciąży oraz pacjentek zdolnych do zajścia w ciążę niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji we wskazaniach do stosowania przy migrenie i w leczeniu nadwagi, Komitet zalecił również wprowadzenie przeciwwskazań do stosowania we wskazaniu do stosowania przy padaczce. W przypadku padaczki PRAC ustalił również, że przeciwwskazanie do stosowania w okresie ciąży ma zastosowanie, chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego, oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznych metod antykoncepcji. Jednakże, jeśli chodzi o tę ostatnią grupę, wprowadzono wyjątek dla kobiet, w przypadku których nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego, ale które planują ciążę i są w pełni informowane o ryzyku związanym z przyjmowaniem topiramatu w czasie ciąży.

- PRAC zalecił również dodatkowe środki minimalizacji ryzyka obejmujące kartę pacjenta i materiały edukacyjne dla personelu medycznego, w tym formularz dotyczący świadomości ryzyka, oraz dla pacjentek. Do opakowania zewnętrznego dodano również ostrzeżenie.
- PRAC zwrócił się do podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na wprowadzenie do obrotu produktów jednoskładnikowych zawierających topiramát o przeprowadzenie badań w okresie po dopuszczeniu do obrotu w celu oceny skuteczności wdrożonych środków oraz oceny poziomu wiedzy personelu medycznego i pacjentek na temat zagrożeń i działań minimalizujących ryzyko, które wdrożono w wyniku tego przeglądu.

W związku z powyższym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających topiramát pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionych warunków dotyczących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych oraz innych opisanych powyżej działań mających na celu minimalizację ryzyka.

W rezultacie Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających topiramát.

PRAC uzgodnił także treść bezpośredniego pisma do personelu medycznego wraz z planem komunikacji dotyczącym jego rozpowszechniania.

Opinia CMDh

CMDh po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC zgadza się z jego ogólnymi wnioskami i uzasadnieniem zalecenia.

W celu zapewnienia jasności dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka wymieniono indywidualnie w warunku dotyczącym wymogu planu zarządzania ryzykiem.

Wniosek ogólny

W rezultacie CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających topiramát pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz warunków, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CMDh zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających topiramát.