

**Anexa II**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Topiramatul face parte din clasa farmacoterapeutică de antiepileptice (sistem de clasificare a substanțelor chimice terapeutice anatomice (ATC): N03AX11). Topiramatul este un medicament antiepileptic (AED) care blochează canalele de sodiu dependente de voltaj, reduce depolarizarea membranei prin subtipurile de receptori ai glutamatului din acidul amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazooolepropionic (AMPA)/kainat, îmbunătățește activitatea receptorilor acidului gama-aminobutiric (GABA)(A) și este un inhibitor slab al anhidrazei carbonice. Mecanismul exact de acțiune nu se cunoaște.

Topiramatul a fost aprobat prima dată în iulie 1995 în Regatul Unit. Medicamentele care conțin topiramat monocomponentă sunt autorizate în prezent în toate statele membre ale Uniunii Europene (UE)/Spațiului Economic European (SEE). Topiramatul monocomponentă este indicat în tratamentul crizelor convulsive și ca profilaxie a migrenei. În iunie 2021, un produs combinat cu doză fixă care conține topiramat/fentermină a fost autorizat prin procedură descentralizată (SE/H/1963/001-004/DC) în Danemarca, Finlanda, Islanda, Norvegia, Polonia și Suedia pentru tratamentul obezității și al excesului de greutate în anumite condiții.

Este bine stabilit că topiramatul este teratogen la șoareci, șobolani, iepuri și om. La om, topiramatul traversează placentă și s-au depistat concentrații similare în cordonul ombilical și în sângele matern. De asemenea, se știe că datele clinice din registrele privind sarcina arată că sugarii expuși la monoterapia cu topiramat au un risc de 3 ori mai mare de malformații congenitale, incluzând despicătură de buză și palat, hipospadii și microcefalie, ceea ce este deja menționat în informațiile referitoare la produs. Informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin topiramat monocomponentă conțin deja informații despre aceste riscuri și sunt descrise o serie de măsuri de reducere a expunerii femeilor gravide. În cazul produsului combinat topiramat/fentermină, pe lângă informațiile referitoare la produs, există un material educațional pentru cadrele medicale, precum și pentru pacienți, care include riscul de efecte adverse grave la naștere după expunere intrauterină la topiramat, și măsurile de reducere la minimum a riscurilor. În plus, este în curs un studiu privind utilizarea medicamentului, care abordează eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor pentru evitarea utilizării în sarcină.

În 2022, un studiu farmacoepidemiologic efectuat de Bjørk et al., 2022<sup>1</sup> a fost publicat în literatura de specialitate privind tulburările de dezvoltare neurologică (MND) asociate expunerii intrauterine la mai multe AED, pe baza datelor din registrele nordice culese între 1996 și 2017. Studiul a cuprins 4,5 milioane de perechi de mame-copii, din care aproape 25 000 de copii expuși in utero la cel puțin un inhibitor AED și urmăriți, în medie, până la al optulea an de viață. Rezultatele studiului au indicat un risc crescut de tulburări din spectrul autismului (ASD) și de incapacitate intelectuală (ID) la copiii ale căror mame au luat topiramat în sarcină.

Pe baza rezultatelor studiului efectuat de Bjørk et al., 2022, Franța (ANSM) a inițiat în iunie 2022 o procedură de semnalizare la nivel european pentru a evalua riscul de tulburări de dezvoltare neurologică din cauza expunerii in utero la topiramat. În urma evaluării inițiale efectuate la PRAC, s-a considerat justificată o evaluare aprofundată a riscului potențial de tulburări de dezvoltare neurologică. La 22 august 2022, Franța (ANSM) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE ca urmare a datelor de farmacovigilență și a solicitat PRAC să evalueze impactul preocupărilor de mai sus, ținând seama de riscul cunoscut de malformații congenitale majore (MCM) asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin topiramat la femeile gravide și la femeile cu potențial fertil în toate indicațiile terapeutice și să emită o recomandare cu privire la necesitatea

<sup>1</sup> Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al., „Association of prenatal exposure to antivibration medication with risk of autism and intellectual disability”, JAMA Neurol. 2022, 79(7):672-681. Publicat online la 31 mai 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

menținerii, modificării, suspendării sau revocării autorizațiilor de punere pe piață pentru aceste produse.

La 31 august 2023, PRAC a adoptat o recomandare care ulterior a fost analizată de CMDh conform articolului 107k din Directiva 2001/83/CE.

### **Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC**

PRAC a considerat că datele evaluate în contextul acestei proceduri de sesizare nu pun la îndoială eficacitatea medicamentelor care conțin topiramat, deoarece nu s-au pus la dispoziție date noi care să schimbe beneficiul deja stabilit al medicamentelor în indicațiile aprobate respective.

În ceea ce privește riscurile, PRAC a evaluat toate datele prezentate în cursul acestei evaluări în legătură cu tulburările de dezvoltare neurologică și a evaluat în continuare noi date relevante privind riscul cunoscut de MCM. Aceste date au cuprins răspunsurile prezentate în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, literatura suplimentară disponibilă și rezultatul consultării cu Grupul științific consultativ pentru neurologie (Scientific Advisory Group on Neurology - SAG-N).

În ceea ce privește NDD, Comitetul a luat în considerare trei studii farmacoepidemiologice cu relevanță majoră pentru evaluarea acestui risc potențial, deoarece aceste studii erau efectuate din surse de date utile, aveau design relevant și erau efectuate corespunzător.

Studiul realizat de Bjørk et al., 2022 a fost efectuat în registre medicale naționale bine stabilite, bazate pe populație, din cele cinci țări nordice, care au contexte de sănătate și structuri de date similare în materie de sănătate. Pentru topiramat s-a observat o prevalență mai mare a rezultatelor NDD la copiii mamelor cu epilepsie care fuseseră expuși la topiramat în sarcină, față de copiii mamelor cu epilepsie neexpuși. O evaluare suplimentară a datelor disponibile a sugerat că o parte substanțială a acestei incidențe mărite a rezultatelor NDD este legată de mecanismele de selecție puternice care stau la baza procentului mic de expuneri la topiramat în sarcină, deși se consideră că un rol causal al topiramatului pentru a dezvolta NDD este posibil în urma expunerii prenatale. Nu s-a putut determina însă proporția riscului relativ estimat cauzat efectiv de topiramat sau de caracteristicile subiacente ale pacientului și/sau ale bolii, deci dovezile rămân, în general, slabe.

Studiul realizat de Dreier et al., 2023<sup>2</sup> a fost efectuat în esență în același set de date ca studiul realizat de Bjørk et al., 2022, dar s-a concentrat numai pe mame cu epilepsie. În acest studiu s-a observat o incidență crescută a tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD) la copiii expuși in utero la topiramat, față de mamele/copiii neexpuși la un AED. În plus, în acest studiu s-au observat și estimări punctiforme crescute pentru DSA și ID, deși nu au fost semnificative statistic. Luate împreună, studiile realizate de Bjørk et al., 2022 și Dreier et al., 2023 sugerează o prevalență de 2-3 ori mai mare a ASD, ID sau ADHD la aproximativ 300 de copii de mame cu epilepsie expuși in utero la topiramat, față de copiii mamelor cu epilepsie neexpuși la un AED. Similar cu Bjørk et al., 2022, rămâne tot neclar pentru acest studiu în ce măsură acest risc mai mare de NDD este cauzat de expunerea la topiramat sau de alți factori de risc care predomină la mamele expuse la topiramat. PRAC a considerat însă că aceste date sunt suficient de solide pentru a fi reflectate în informațiile referitoare la produs.

Studiul efectuat de Hernandez-Diaz et al., 2022<sup>3</sup> a fost un studiu de cohortă la femei gravide și la copiii lor, efectuat în bazele de date pentru utilizarea sistemului medical din SUA. În total s-au identificat 2 469 de sarcini expuse la topiramat, din care 1 030 de sarcini la mame cu epilepsie. În acest studiu au

---

<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. Publicat online la 17 aprilie 2023,. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online, înainte de tipărire. PMID: 37067807

<sup>3</sup>Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental mental Disorders in Children. (2022), în: Rezumate ale ICPE 2022, a 38-a Conferință internațională privind farmacacoepidemiologia și gestionarea riscurilor terapeutice (ICPE), Copenhaga, Danemarca, 26-28 august 2022. Farmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2: 3-678, abstract 47

fost analizate și datele obținute pentru lamotrigină și valproat. Expunerile la lamotrigină sunt deosebit de relevante pentru abordarea confuziei în funcție de indicație, întrucât această substanță este în general considerată sigură pentru fătul în dezvoltare. Aceste analize au cuprins 7 130 de sarcini expuse la lamotrigină, din care 3 134 la mame care aveau epilepsie. Riscul crescut de NDD, observat la copiii mamelor gravide expuse la valproat, poate susține analizele sensibilității testelor în asociere cu riscul crescut stabilit pentru NDD. În ceea ce privește valproatul, s-au observat creșteri preconizate ale ratelor de pericol (HR) pentru rezultatele NDD. Acest studiu nu a arătat însă o creștere a ratelor de pericol pentru rezultatele dezvoltării neurologice la copiii de femei cu epilepsie expuși la topiramatul sau la lamotrigină în utero. Acest lucru sprijină faptul că alți factori decât expunerea la topiramatul explică, cel puțin parțial, incidența crescută a rezultatelor dezvoltării neurologice când se compară copiii expuși în utero la topiramatul cu copiii neexpuși din populația generală. PRAC a considerat că acest studiu este deosebit de important în cadrul acestei reexaminări, având în vedere numărul mare de sarcini expuse la topiramatul, designul său adecvat, durata relevantă a monitorizării copiilor pe o perioadă de 8 ani, o proporție considerabilă de evenimente relevante și o atenție adecvată pentru controlul erorii.

În general, deși nu s-a putut trage o concluzie fermă cu privire la riscul de NDD-uri, având în vedere rezultatele inconsecvente ale datelor disponibile în prezent, PRAC a concluzionat că NDD-urile trebuie considerate un risc potențial important pentru utilizarea topiramatului în sarcină și că datele din aceste trei studii observaționale trebuie reflectate în informațiile referitoare la produs ale tuturor produselor care conțin topiramatul.

În ceea ce privește malformațiile congenitale și restricțiile asupra creșterii fetale, acestea sunt riscuri bine stabilite identificate după expunerea la topiramatul în utero și sunt deja reflectate în informațiile referitoare la produs pentru toate medicamentele care conțin topiramatul. Dovezi suplimentare din studiile Cohen et al., 2023<sup>4</sup> și Hernandez-Diaz, 2017<sup>5</sup> confirmă în continuare riscurile de efecte adverse grave la naștere asociate cu topiramatul și oferă mai multă claritate în ceea ce privește amploarea acestor riscuri. Datele disponibile arată că, în cazul femeilor care au luat topiramatul în sarcină, 4-9 din 100 de copii au avut malformații congenitale, față de 1-3 din 100 de copii născuți de femei care nu au luat acest tratament. În plus, aproximativ 18 copii din 100 erau mai mici și aveau o greutate mai mică decât cea preconizată la naștere când mamele au luat topiramatul în sarcină, față de 5 din 100 de copii născuți de mame fără epilepsie care nu au luat medicamente antiepileptice. PRAC a fost de părere că aceste rezultate ar trebui să se reflecte în informațiile referitoare la produs pentru toate produsele care conțin topiramatul.

În ceea ce privește măsurile de reducere la minimum a riscurilor în legătură cu aceste riscuri, PRAC a confirmat măsurile deja instituite și a recomandat întărirea și mai mult a contraindicațiilor. De asemenea, comitetul a convenit implementarea de măsuri și instrumente suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, sub forma unui program de prevenire a sarcinii. O serie de modificări ale formulării exacte a acestor măsuri au fost efectuate, de asemenea, în informațiile referitoare la produs, pentru a oferi mai multă claritate.

Astfel, PRAC a confirmat contraindicațiile în sarcină când topiramatul este utilizat ca profilaxie pentru migrenă sau pentru tratamentul obezității sau al excesului de greutate. În plus, în toate indicațiile, s-au pus deja în aplicare recomandări privind testarea sarcinii înainte de tratamentul femeilor cu potențial fertil și privind necesitatea folosirii unei metode contraceptive cu grad mare de eficacitate. De asemenea, sunt disponibile declarații cu privire la necesitatea ca femeile să fie pe deplin informate despre riscurile asociate cu utilizarea topiramatului în sarcină.

---

<sup>4</sup>Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., „Comparative safety of anticonception 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 antiepileptic drugs”, *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*, *Ann Neurol*, 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. 10.1002/ana.25031. PMI:28856694

În plus, comitetul a recomandat introducerea de contraindicații în indicația pentru epilepsie. Deși SAG-N nu a considerat că există suficiente dovezi disponibile pentru a susține contraindicația de utilizare a topiramatului în sarcină și la femeile cu potențial fertil pentru tratamentul epilepsiei, PRAC a considerat că se justifică o contraindicație în sarcină, cu excepția cazului în care nu există un tratament alternativ adecvat, precum și la femeile cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive foarte eficiente. Pentru acest din urmă grup, PRAC a fost de acord să introducă o excepție pentru femeile pentru care nu există o alternativă adecvată, dar care planifică o sarcină și sunt pe deplin informate cu privire la riscurile administrării de topiramat în sarcină. Acest lucru corespunde poziției SAG-N.

În indicația pentru epilepsie, PRAC a confirmat, de asemenea, recomandarea actuală de a avea în vedere opțiuni terapeutice alternative la femei cu potențial fertil și informațiile privind riscurile epilepsiei necontrolate în sarcină. PRAC a confirmat recomandările actuale, și anume necesitatea unei vizite la medic înainte de sarcină pentru femeile care planifică o sarcină pentru a reevalua tratamentul cu topiramat și a lua în considerare alte opțiuni terapeutice, precum și necesitatea ca pacienții să-și informeze imediat medicul în caz de sarcină și ca pacienții să decidă împreună cu medicul dacă să continue tratamentul cu topiramat în timpul sarcinii.

În plus, PRAC a fost de acord că tratamentul cu topiramat al copiilor de sex feminin și al femeilor cu potențial fertil trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul epilepsiei sau migrenei. După cum a subliniat SAG-N, topiramatul nu este nici medicamentul de primă linie pentru tulburări epileptice, nici singura opțiune pentru un sindrom specific. Prin urmare, trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la copiii de sex feminin și la femeile cu potențial fertil. Pentru produsul care conține combinația în doză fixă topiramat/fentermină, PRAC a confirmat recomandarea actuală ca tratamentul să fie inițiat și supravegheat de un clinician cu experiență în tratamentul obezității. În toate indicațiile, necesitatea tratamentului cu topiramat trebuie reevaluată cel puțin o dată pe an, pentru a confirma respectarea programului de prevenire a sarcinii.

Pe baza revizuirii unei interacțiuni potențial relevante clinic între topiramat și contraceptivele hormonale sistemice, PRAC a recomandat, ca măsură de precauție, ca femeile care folosesc contraceptive hormonale sistemice să fie sfătuite să folosească și o metodă de barieră pentru a asigura o contracepție extrem de eficientă. Pe baza necesității de a acoperi cel puțin un ciclu menstrual și pentru a se asigura că topiramatul s-a eliminat în mod adecvat din organism, Comitetul a recomandat, de asemenea, actualizarea informațiilor referitoare la produs pentru toate medicamentele care conțin topiramat, pentru a reflecta necesitatea de a continua contracepția timp de cel puțin 4 săptămâni după oprirea tratamentului.

În indicațiile referitoare la utilizarea topiramatului la copiii de sex feminin cu epilepsie sau ca profilaxie pentru migrenă, se subliniază, de asemenea, că medicii care prescriu medicamentul trebuie să se asigure că părintele (părinții)/îngrijitorul (îngrijitorii) copiilor de sex feminin înțeleg necesitatea de a contacta un specialist după ce copilul prezintă menarhie. La momentul respectiv, pacienților și părinților/îngrijitorilor trebuie să li se furnizeze informații cuprinzătoare cu privire la riscurile cauzate de expunerea in utero la topiramat și la necesitatea de a folosi metode contraceptive extrem de eficiente imediat ce este relevant.

În plus, Comitetul a considerat că trebuie puse în aplicare măsuri și instrumente suplimentare de reducere la minimum a riscurilor ca materiale educaționale pentru cadrele medicale sub formă de ghid, inclusiv un formular de sensibilizare cu privire la riscuri care să fie completat împreună cu pacientul, și pentru pacienți sub forma unui ghid pentru pacienți. Aceste măsuri sunt instituite pentru a spori gradul de sensibilizare a cadrelor medicale și a pacienților cu privire la riscurile de efecte adverse după expunerea intrauterină la topiramat și pentru a evidenția măsurile din programul de prevenire a sarcinii care vizează reducerea la minimum a expunerii a sarcinii în timpul tratamentului cu medicamente care conțin topiramat.

Comitetul a mai recomandat să se introducă un card pentru pacient în interiorul ambalajului exterior sau aplicat pe o parte laterală a ambalajului exterior, precum și o avertizare pe ambalajul exterior pentru a avertiza femeile cu potențial fertil despre riscurile de a rămâne gravide în timpul utilizării topiramatului. PRAC a remarcat că utilizarea unei pictograme a fost discutată de SAG-N, dar nu s-a ajuns la un consens cu privire la această posibilă măsură. PRAC a considerat că simbolurile vizuale pot fi interpretate diferit de la un stat membru la altul. PRAC a remarcat, de asemenea, că, în cadrul competențelor lor, autoritățile naționale competente pot decide să pună în aplicare o pictogramă la nivel național, după caz. S-a remarcat, de asemenea, că utilizarea avertizărilor în prospect poate fi decisă de autoritățile naționale competente la nivel național, după caz.

În final, Comitetul a considerat că deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin topiramat monocomponentă trebuie să li se solicite să ia măsuri suplimentare de farmacovigilență sub forma unui studiu privind utilizarea medicamentului, pentru a evalua eficacitatea măsurilor luate pentru reducere la minimum a riscurilor, cu accent deosebit pe prevenirea sarcinilor și pe caracterizarea suplimentară a modelelor de prescriere pentru topiramat la populațiile țintă pentru prevenirea sarcinii. În plus, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele cu topiramat monocomponentă trebuie să facă sondaje în rândul personalului medical și al pacienților pentru a evalua cunoștințele și comportamentul acestora, după caz, în ceea ce privește riscurile utilizării topiramatului în sarcină și măsurile luate pentru a preveni sarcina, precum și primirea/utilizarea materialelor educaționale ca parte a programului de prevenire a sarcinii. Protocoalele pentru studiul și anchetele privind utilizarea medicamentelor trebuie transmise la PRAC în conformitate cu articolul 107n alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, conform termenelor convenite.

De asemenea, s-a convenit un comunicat direct, adresat personalului medical, însoțit de un plan de comunicare, pentru a informa profesioniștii relevanți cu privire la noile recomandări și la măsurile de reducere la minimum a riscurilor convenite, astfel cum s-a descris mai sus.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin topiramat rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite ale informațiilor referitoare la medicament, a condițiilor convenite pentru autorizațiile de punere pe piață, după caz, și a altor măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

### **Motivele recomandării PRAC**

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura prevăzută la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, care rezultă din datele de farmacovigilență privind produsele care conțin topiramat.
- PRAC a evaluat toate datele prezentate în cursul acestei evaluări în legătură cu riscul de NDD-uri și a evaluat în continuare noi date relevante privind riscul cunoscut de MCM. Aceste date au inclus răspunsurile prezentate în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, literatura de specialitate suplimentară disponibilă și rezultatul consultării cu SAG-N.
- PRAC a confirmat cunoștințele actuale conform cărora MCM și restricțiile de creștere fetale sunt riscuri identificate.
- PRAC a considerat că există un risc crescut de NDD, inclusiv de ASD, ID sau ADHD, la copiii mamelor cu epilepsie expuși la topiramat in utero, față de copiii mamelor cu epilepsie neexpuși la un AED. Nu s-a putut trage însă nicio concluzie finală în această etapă deoarece datele disponibile din studiile epidemiologice pe această temă arată rezultate inconsecvente. Prin urmare, NDD trebuie considerate un risc potențial important al utilizării topiramatului în sarcină.

- Având în vedere noul risc potențial de NDD, luat împreună cu riscurile cunoscute de MCM și de restricții de creștere fetală, PRAC a concluzionat că trebuie luate măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, sub forma unui program de prevenire a sarcinii care să reducă expunerea intrauterină la topiramat.

Deși PRAC a confirmat contraindicațiile în sarcină și la femeile cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive foarte eficiente în indicațiile de migrenă și de tratament al excesului de greutate, comitetul a recomandat, de asemenea, introducerea de contraindicații în indicația pentru epilepsie. În cazul epilepsiei, PRAC a fost de acord, de asemenea, că este aplicabilă contraindicația în sarcină, cu excepția cazului în care nu există niciun tratament alternativ adecvat, precum și la femeile cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive foarte eficiente. Pentru acest din urmă grup, este inclusă însă o excepție în cazul femeilor pentru care nu există o alternativă adecvată, dar care planifică o sarcină și care sunt pe deplin informate cu privire la riscurile administrării de topiramat în sarcină.

- PRAC a recomandat, de asemenea, măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, care includ un card pentru pacienți și materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății, inclusiv un formular de sensibilizare cu privire la riscuri, și pentru pacienți. De asemenea, pe ambalajul exterior a fost adăugată o atenționare.
- PRAC a solicitat deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele cu topiramat monocomponentă să efectueze studii post-autorizare pentru a evalua eficacitatea măsurilor puse în aplicare și a evalua nivelul de cunoștințe al cadrelor medicale și al pacienților cu privire la riscuri și la măsurile de reducere la minimum luate ca rezultat al acestei evaluări.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin topiramat rămâne favorabil, sub rezerva condițiilor convenite pentru autorizațiile de punere pe piață, a modificărilor convenite ale informațiilor referitoare la medicament și a altor măsuri de reducere la minimum a riscurilor, astfel cum sunt descrise mai sus.

În consecință, comitetul a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin topiramat.

PRAC a convenit, de asemenea, conținutul DHPC, împreună cu un plan de comunicare pentru distribuirea acesteia.

### **Poziția CMDh**

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Din motive de claritate, măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor au fost enumerate individual în condiția privind cerința PMR.

### **Concluzie generală**

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin topiramat cu eliberare prelungită rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin topiramat.