

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravilo Topiramamat spada v farmakoterapevtsko skupino antiepileptikov (oznaka po anatomsko-terapevtsko-kemičnem klasifikacijskem (ATC) sistemu: N03AX11). Topiramamat je antiepileptično zdravilo (AED), ki blokira natrijeve napetostne kanalčke, zmanjšuje depolarizacijo membran prek alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kisline (AMPA)/kainatnih podtipov glutamatnih receptorjev, krepi delovanje receptorja gama-aminomaslene kisline (GABA)(A) in je šibak zaviralec karbonske anhidraze. Natančni mehanizem delovanja ni znan.

Zdravilo Topiramamat je prvič prejelo dovoljenje za promet julija 1995 v Združenem kraljestvu. Zdravila, ki vsebujejo topiramamat kot edino učinkovino (monokomponentno zdravilo), imajo trenutno dovoljenja za promet v vseh državah članicah Evropske unije (EU)/Evropskega gospodarskega prostora (EGP). Monokomponentno zdravilo Topiramamat je indicirano za zdravljenje epileptičnih napadov in kot preventivno zdravljenje migrene. Junija 2021 je bilo na Danskem, Finskem, Islandiji, Norveškem, Poljskem in Švedskem po decentraliziranem postopku (SE/H/1963/001-004/DC) izdano dovoljenje za promet za zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, ki vsebuje topiramamat/fentermin, za zdravljenje debelosti in prekomerne telesne mase pod določenimi pogoji.

Dobro je znano, da je topiramamat teratogen pri miših, podganah, kuncih in ljudeh. Pri ljudeh topiramamat prehaja skozi placento, podobne koncentracije pa so bile ugotovljene tudi v popkovnici in krvi matere. Znano je tudi, da klinični podatki iz registrov nosečnosti kažejo, da je pri dojenčkih, izpostavljenih monoterapiji s topiramatom, trikrat večje tveganje za prirojene motnje, vključno z razcepljeno ustnico in nebom, hipospadijami in mikrocefalijo, kar je že upoštevano v informacijah o zdravilu. Informacije o zdravilu za monokomponentna zdravila s topiramatom so že vsebovale informacije o teh tveganjih in opisanih je bilo več ukrepov za zmanjšanje izpostavljenosti nosečnic. Za kombinirano zdravilo s topiramatom/fenterminom je poleg informacij o zdravilu na voljo izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce in bolnike, ki vključuje tveganje za resne neželene učinke ob rojstvu po izpostavljenosti topiramatu *in utero*, ter ukrepe za zmanjševanje tveganja. Na voljo je tudi študija o uporabi zdravila za obravnavo učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganja v zvezi s preprečevanjem uporabe med nosečnostjo.

Leta 2022 je bila v literaturi o nevrorazvojnih motnjah (NDD), povezanih z izpostavljenostjo več antiepileptikom *in utero*, na podlagi podatkov iz nordijskih registrov, zbranih med letoma 1996 in 2017, objavljena farmakoepidemiološka študija, ki so jo leta 2022 izvedli Bjørk et al.¹ V študijo je bilo vključenih 4,5 milijona parov otrok z materjo, vključno s skoraj 25 000 otroki, ki so bili *in utero* izpostavljeni vsaj enemu antiepileptiku in so jih v povprečju spremljali do osmega leta starosti. Rezultati študije so pokazali povečano tveganje za motnje avtističnega spektra in intelektualno nezmožnost pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale topiramamat.

Na podlagi rezultatov študije Bjørka et al. iz leta 2022 je Francija (ANSM) junija 2022 sprožila postopek v zvezi z varnostnim signalom na evropski ravni za oceno tveganja za nevrorazvojne motnje zaradi izpostavljenosti topiramatu *in utero*. Po začetnem vrednotenju v odboru PRAC je bilo ocenjeno, da je potrebna temeljita ocena potencialnega tveganja za nevrorazvojne motnje. Francija (ANSM) je 22. avgusta 2022 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov ob upoštevanju znanega tveganja za večje prirojene motnje na razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo topiramamat, pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi za vse terapevtske indikacije ter izda priporočilo o tem, ali je treba dovoljenja za promet s temi zdravili ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

¹ Bjørk, M. H., Zoega, H., Leinonen, M. K., et al., „Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability“, *JAMA Neurol.* 2022, 79(7):672-681. Objavljeno na spletu, 31. maja 2022. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269

Odbor PRAC je 31. avgusta 2023 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja v odboru PRAC

Odbor PRAC je menil, da podatki, ki so bili pregledani v okviru tega napotitvenega postopka, ne vzbujajo pomislekov o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo topiramato, saj niso bili na voljo novi podatki, ki bi spremenili že ugotovljeno korist zdravil pri zadevnih odobrenih indikacijah.

V zvezi s tveganji je odbor PRAC pregledal vse podatke o nevrorazvojnih motnjah, predložene v času tega pregleda, in dodatno pregledal nove pomembne podatke o znanem tveganju za večje prirojene motnje. Ti podatki so vključevali pisne odgovore, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, dodatno razpoložljivo literaturo in izid posvetovanja z znanstveno svetovalno skupino za nevrologijo (SAG-N).

V zvezi z nevrorazvojnimi motnjami je odbor obravnaval tri farmakoepidemiološke študije, ki so bile zelo pomembne za ocenjevanje tega potencialnega tveganja, saj so bile opravljene na podlagi uporabnih virov podatkov, ustrezno zasnovane in dobro izvedene.

Študija Bjørka et al. iz leta 2022 je bila izvedena na podlagi uveljavljenih nacionalnih zdravstvenih registrov prebivalstva iz petih nordijskih držav, ki imajo podobne zdravstvene okvire in strukture zdravstvenih podatkov. V zvezi s topiramatom so pri otrocih mater z epilepsijo, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene topiramatu, opazili večjo pojavnost nevrorazvojnih motenj kot pri otrocih mater z epilepsijo, ki niso bile izpostavljene topiramatu. Nadaljnji pregled razpoložljivih podatkov je pokazal, da je znaten del te povečane pojavnosti nevrorazvojnih motenj povezan s strogimi izbirnimi mehanizmi za nizek delež izpostavljenosti topiramatu v nosečnosti, čeprav je vzročna vloga topiramata pri nastanku nevrorazvojnih motenj po prenatalni izpostavljenosti ocenjena kot možna. Vendar pa ni bilo mogoče določiti deleža ocenjenega relativnega tveganja, ki je dejansko posledica topiramata in ne izvira iz osnovnih značilnosti bolnika in/ali bolezni, zato dokazi na splošno ostajajo šibki.

Študija Dreierja et al. iz leta 2023 je bila v bistvu izvedena z istim naborom podatkov kot študija Bjørka et al. iz leta 2022, vendar je bila osredotočena le na matere z epilepsijo. V tej študiji so opazili povečano pojavnost motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) pri otrocih, ki so bili izpostavljeni topiramatu *in utero*, v primerjavi z materami/otroki, ki niso bili izpostavljeni antiepileptikom. V tej študiji so opazili tudi višje ocene točk za motnje avtističnega spektra in intelektualno nezmožnost, vendar niso bile statistično pomembne. Ob upoštevanju obeh študij, tj. študije Bjørka et al. iz leta 2022 in študije Dreierja et al. iz leta 2023, se pri skoraj 300 otrocih mater z epilepsijo, ki so bili izpostavljeni topiramatu *in utero*, kaže 2 do 3-krat večja pogostost motenj avtističnega spektra, intelektualne nezmožnosti ali motnje pozornosti s hiperaktivnostjo v primerjavi z otroki mater z epilepsijo, ki niso bili izpostavljeni antiepileptikom. Podobno kot pri študiji Bjørka et al. iz leta 2022 tudi za to študijo ni jasno, v kolikšni meri je to večje tveganje za nevrorazvojne motnje posledica izpostavljenosti topiramatu in ne izvira iz drugih dejavnikov tveganja, ki so pogostejši pri materah, izpostavljenih topiramatu. Kljub temu je odbor PRAC menil, da so ti podatki dovolj prepričljivi, da se lahko upoštevajo v informacijah o zdravilu.

Študija Hernandez-Diaza et al. iz leta 2022³ je bila kohortna študija pri nosečnicah in njihovih otrocih, izvedena na podlagi zbirk zdravstvenih podatkov ZDA o uporabi zdravil. Skupno je bilo ugotovljenih 2 469 nosečnosti, ki so bile izpostavljene topiramatu, med njimi je bilo 1 030 nosečnosti pri materah z

² Dreier, J. W., Bjørk, M., Alvestad, S., et al., „Prenatal Exposure to antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders“, *JAMA Neurol.* Objavljeno na spletu 17. aprila 2023, doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Na spletu pred tiskanjem. PMID: 37067807

³ Hernandez-Diaz, S., Straub, L., Bateman, B., et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), v: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), København, Danska, 26.–28. avgust 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3–678, abstract 47

epilepsijo. V tej študiji so analizirali tudi podatke za lamotrigin in valproat. Izpostavljenost lamotriginu je za obravnavo motečih dejavnikov pri indikaciji še posebno pomembna, saj je ta snov na splošno ocenjena kot varna za razvijajoč se plod. V te analize je bilo vključenih 7 130 nosečnosti, izpostavljenih lamotriginu, med katerimi je bilo 3 134 nosečnosti pri materah z epilepsijo. Povečano tveganje za nevrorazvojne motnje, ki so ga opazili pri otrocih nosečnic, izpostavljenih valproatu, lahko potrjuje analize občutljivosti preskusov z ugotovljenim povečanim tveganjem za nevrorazvojne motnje. Pri valproatu so opazili pričakovana povečanja razmerij tveganja za nevrorazvojne motnje. Vendar ta študija ni pokazala povečanih razmerij tveganja za nevrorazvojne motnje pri otrocih žensk z epilepsijo, ki so bili izpostavljeni topiramatu ali lamotriginu *in utero*. To potrjuje, da dejavniki, ki ne zajemajo izpostavljenosti topiramatu, vsaj delno pojasnjujejo povečano pojavnost nevrorazvojnih motenj pri otrocih, ki so bili izpostavljeni topiramatu *in utero*, v primerjavi z otroki iz splošne populacije, ki niso bili izpostavljeni. Odbor PRAC je menil, da je v tem pregledu ta študija še posebno pomembna zaradi velikega števila nosečnosti, izpostavljenih topiramatu, ustrezne zasnove študije, ustrezne dolžine spremljanja otrok v obdobju osmih let, opaznega deleža pomembnih dogodkov in ustrezne pozornosti, namenjene nadzoru pristranskosti.

Čeprav zaradi nedoslednih rezultatov iz trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče oblikovati trdnih zaključkov o tveganju za nevrorazvojne motnje, je odbor PRAC na splošno zaključil, da je treba nevrorazvojne motnje obravnavati kot pomembno potencialno tveganje v zvezi z uporabo topiramata med nosečnostjo in da je treba podatke iz teh treh opazovalnih študij upoštevati v informacijah o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo topiramat.

V zvezi s prirojenimi motnjami in omejitvami rasti plodu gre za prepričljivo ugotovljena tveganja o izpostavljenosti topiramatu *in utero* in so že upoštevana v informacijah o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo topiramat. Dodatni dokazi iz študij, ki so jih izvedli Cohen et al. leta 2023⁴ in Hernandez-Diaz leta 2017⁵, dodatno potrjujejo tveganja za resne neželene prirojene motnje zaradi izpostavljenosti topiramatu in zagotavljajo dodatna pojasnila v zvezi z obsegom teh tveganj. Razpoložljivi podatki kažejo, da je imelo pri ženskah, ki so se med nosečnostjo zdravile s topiramatom, 4–9 od 100 otrok prirojene motnje v primerjavi z 1–3 od 100 otrok, rojenih ženskam, ki se z njim niso zdravile. Poleg tega je bilo pri materah, ki so med nosečnostjo jemale topiramat, približno 18 od 100 otrok manjših in so ob rojstvu tehtali manj, kot je bilo pričakovano, v primerjavi s petimi od 100 otrok, rojenih materam, ki niso imele epilepsije in niso jemale zdravil proti epilepsiji. Odbor PRAC je menil, da bi bilo treba te rezultate upoštevati v informacijah o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo topiramat.

V zvezi z ukrepi za zmanjšanje teh tveganj je odbor PRAC potrdil že veljavne ukrepe in priporočil, da se kontraindikacije dodatno okrepijo. Odbor se je dogovoril tudi o izvajanju dodatnih ukrepov in orodij za zmanjšanje tveganj v obliki programa za preprečevanje nosečnosti. V informacije o zdravilu je bilo vnesenih več sprememb natančnega besedila teh ukrepov, da se zagotovijo dodatna pojasnila.

Zato je odbor PRAC potrdil kontraindikacije med nosečnostjo, kadar se topiramat uporablja za preventivno zdravljenje migrene ali za zdravljenje debelosti ali prekomerne telesne teže. Poleg tega se pri vseh indikacijah že izvajajo nasveti o testiranju nosečnosti pred zdravljenjem žensk v rodni dobi in o potrebi po uporabi zelo učinkovite kontracepcijske metode. Na voljo so tudi navedbe, da morajo biti ženske med nosečnostjo v celoti obveščene o tveganjih, povezanih z uporabo topiramata.

Poleg tega je odbor priporočil uvedbo kontraindikacij pri indikaciji epilepsije. Čeprav je skupina SAG-N menila, da ni zadostnih razpoložljivih dokazov, ki bi potrdili kontraindikacijo v zvezi z uporabo topiramata za zdravljenje epilepsije med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, je odbor PRAC menil,

⁴ Cohen, J. M., Alvestad, S., Cesta, C. E., et al., „Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations“, *Ann Neurol*, 2023, 93:551–562.

⁵ Hernandez-Diaz, S., McElrath, T. F., Pennell, P. B., et al., „Fetal growth and premature delivery in pregnant women on anti-epileptic drugs“, *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*, *Ann Neurol*, sept. 2017;82 (3):457–465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694

da je kontraindikacija pri nosečnosti potrebna, razen če ni ustreznega alternativnega zdravljenja, enako tudi pri ženskah v rodni dobi, če ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcije. Za to skupino se je odbor PRAC strinjal, da se uvede izjema za ženske, za katere ni ustrezne alternative, vendar načrtujejo nosečnost in so v celoti seznanjene s tveganji v zvezi z jemanjem topiramata med nosečnostjo. To je v skladu s stališčem skupine SAG-N.

Pri indikaciji epilepsije je odbor PRAC potrdil tudi sedanji nasvet, naj se za ženske v rodni dobi proučijo alternativne možnosti zdravljenja in informacije o tveganjih v zvezi z nenadzorovano epilepsijo v nosečnosti. Odbor PRAC je potrdil sedanje nasvete, in sicer naj ženske, ki načrtujejo nosečnost, pred zanositvijo obiščejo zdravnika, da se ponovno oceni zdravljenje s topiramatom in proučijo druge možnosti zdravljenja, pa tudi, da morajo bolnice v primeru nosečnosti takoj obvestiti svojega zdravnika in se skupaj z njim odločiti, ali naj se zdravljenje s topiramatom nadaljuje med nosečnostjo.

Odbor PRAC se je tudi strinjal, da mora zdravljenje otrok ženskega spola in žensk v rodni dobi s topiramatom uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem epilepsije ali migrene. Kot je poudarila skupina SAG-N, topiramat ni niti zdravilo prve izbire za epileptične motnje niti edina možnost za kakršen koli določen sindrom. Zato je treba pri otrocih ženskega spola in ženskah v rodni dobi razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Pri zdravlilu s fiksno kombinacijo odmerkov topiramata/fentermina je odbor PRAC potrdil sedanje priporočilo, da mora zdravljenje uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem debelosti. Pri vseh indikacijah je treba potrebo po zdravljenju s topiramatom ponovno oceniti vsaj enkrat na leto, da se potrdi upoštevanje programa za preprečevanje nosečnosti.

Odbor PRAC je na podlagi pregleda potencialno klinično pomembne interakcije med topiramatom in sistemskimi hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi kot previdnostni ukrep priporočil, da je treba ženskam, ki uporabljajo sistemska hormonska kontracepcijska sredstva, svetovati, naj za zagotovitev zelo učinkovite kontracepcije uporabljajo tudi pregradno kontracepcijsko metodo. Na podlagi potrebe po zajetju vsaj enega menstrualnega cikla in za zagotovitev, da je bil topiramat ustrezno odstranjen iz telesa, je odbor priporočil tudi, naj se posodobijo informacije o zdravlilu za vsa zdravila, ki vsebujejo topiramat, da se upošteva potreba po nadaljnji kontracepciji vsaj štiri tedne po prenehanju zdravljenja.

Pri indikacijah, ki zajemajo uporabo topiramata pri otrocih ženskega spola z epilepsijo ali za preventivno zdravljenje migrene, so poudarili tudi, da morajo zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, zagotoviti, da starši/negovalci otrok ženskega spola razumejo potrebo po posvetovanju s specialistom, ko otrok dobi prvo menstruacijo. Takrat je treba bolniku in staršem/negovalcem zagotoviti izčrpne informacije o tveganjih v zvezi z izpostavljenostjo topiramatu *in utero* ter o potrebi po uporabi zelo učinkovite kontracepcije takoj, ko je to primerno.

Odbor je menil tudi, da je treba uvesti dodatne ukrepe in orodja za zmanjšanje tveganja, in sicer izobraževalnega gradiva za zdravstvene delavce v obliki vodnika za zdravstvene delavce, vključno z obrazcem za ozaveščanje o tveganjih, ki ga je treba izpolniti za bolnika, za bolnike pa v obliki vodnika za bolnike. Ti ukrepi so bili uvedeni, da se poveča ozaveščenost zdravstvenih delavcev in bolnikov o tveganjih za neželene učinke po izpostavljenosti topiramatu *in utero* in da se poudarijo ukrepi v okviru programa za preprečevanje nosečnosti, s katerimi se čim bolj zmanjša izpostavljenost med nosečnostjo pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo topiramat.

Odbor je priporočil tudi, da se v zunanjo ovojnino namesti ali na eno njeno stran pritrdi kartica za bolnika, na zunanjo ovojnino pa tudi opozorilo, ki ženske v rodni dobi opozarja na tveganje v zvezi z uporabo topiramata v času nosečnosti. Odbor PRAC je ugotovil, da je skupina SAG-N razpravljala o uporabi piktograma, vendar soglasja v zvezi s tem možnim ukrepom niso dosegli. Odbor PRAC je menil, da se lahko vizualni simboli v državah članicah razlagajo različno. Odbor PRAC je tudi ugotovil, da se lahko pristojni nacionalni organi v okviru svojih pristojnosti odločijo za uvedbo piktograma na

nacionalni ravni, kot je ustrezno. Navedel je tudi, da lahko o uporabi uokvirjenih opozoril v informacijah o zdravilu odločajo pristojni nacionalni organi na nacionalni ravni, kot je ustrezno.

Odbor je tudi menil, da je treba od imetnikov dovoljenj za promet z monokomponentnimi zdravili, ki vsebujejo topiramato, zahtevati izvajanje dodatnih farmakovigilancijskih dejavnosti v obliki študije o uporabi zdravila, da bi se ocenila učinkovitost izvedenih ukrepov za zmanjšanje tveganja s posebnim poudarkom na preprečevanju nosečnosti in nadaljnjem opredeljevanju vzorcev predpisovanja topiramata pri ciljnih populacijah v zvezi s preprečevanjem nosečnosti. Poleg tega bi morali imetniki dovoljenj za promet z monokomponentnimi zdravili, ki vsebujejo topiramato, opraviti ankete med zdravstvenimi delavci in bolniki, da bi ustrezno ocenili njihovo znanje in vedenje, povezano s tveganji v zvezi z uporabo topiramata med nosečnostjo, ukrepi, ki se izvajajo za preprečevanje nosečnosti, pa tudi prejetjem/uporabo izobraževalnega gradiva v okviru programa za preprečevanje nosečnosti. Protokole za študijo o uporabi zdravila in ankete je treba v skladu s členom 107n(1) Direktive 2001/83/ES predložiti odboru PRAC v skladu z dogovorjenimi časovnimi okviri.

Dogovorili so se tudi za neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem, skupaj z načrtom obveščanja, da se zadevni zdravstveni delavci seznanijo z zgoraj navedenimi dogovorjenimi novimi priporočili in ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Glede na navedeno je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo topiramato, še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu, dogovorjeni pogoji dovoljenj za promet z zdravilom, ki se uporabljajo, in drugi ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek iz člena 31 Direktive 2001/83/ES, ki izhaja iz farmakovigilancijskih podatkov o zdravilih, ki vsebujejo topiramato;
- odbor PRAC je pregledal vse podatke o nevrorazvojnih motnjah, predložene v času tega pregleda, in dodatno pregledal nove pomembne podatke o znanem tveganju za večje prirojene motnje. Ti podatki so vključevali pisne odgovore, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, dodatno razpoložljivo literaturo in izid posvetovanja z znanstveno svetovalno skupino za nevrologijo (SAG-N);
- odbor PRAC je potrdil trenutna znanstvena spoznanja, da so večje prirojene motnje in omejitve rasti plodu ugotovljena tveganja;
- odbor PRAC je menil, da je pri otrocih mater z epilepsijo, ki so bili izpostavljeni topiramatu *in utero*, povečano tveganje za nevrorazvojne motnje, vključno z motnjo avtističnega spektra, intelektualno nezmožnostjo ali motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo, večje kot pri otrocih mater z epilepsijo, ki niso bili izpostavljeni antiepileptikom. Vendar na tej stopnji ni bilo mogoče oblikovati dokončnih zaključkov, saj so rezultati razpoložljivih podatkov iz epidemioloških študij v zvezi s tem nedosledni. Zato je treba nevrorazvojne motnje obravnavati kot pomembno potencialno tveganje v zvezi z uporabo topiramata med nosečnostjo;
- glede na novo potencialno tveganje za nevrorazvojne motnje ter znana tveganja za večje prirojene motnje in omejitve rasti plodu je odbor PRAC zaključil, da je treba uvesti dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja v obliki programa preprečevanja nosečnosti, da se zmanjša izpostavljenost topiramatu *in utero*.

Čeprav je odbor PRAC potrdil kontraindikacije pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcije, pri indikacijah migrene in zdravljenju prekomerne

telesne mase, je priporočil tudi uvedbo kontraindikacij za indikacijo epilepsije. V zvezi z epilepsijo se je odbor PRAC tudi strinjal, da kontraindikacija pri nosečnosti velja, razen če ni ustreznega alternativnega zdravljenja, prav tako tudi pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcije. Vendar je pri tej skupini vključena izjema za ženske, za katere ni ustrezne alternative, vendar načrtujejo nosečnost in so v celoti seznanjene s tveganji v zvezi z jemanjem topiramata med nosečnostjo.

- Odbor PRAC je priporočil tudi dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki vključujejo kartico bolnika in izobraževalno gradivo, vključno z obrazcem za ozaveščanje o tveganjih za zdravstvene delavce in za bolnike. Na zunanji embalaži je bilo dodano tudi opozorilo.
- Odbor PRAC je od imetnikov dovoljenj za promet z monokomponentnimi zdravili, ki vsebujejo topiramat, zahteval, naj izvedejo študije po pridobitvi dovoljenja za promet, da bi ocenili učinkovitost izvedenih ukrepov ter pri zdravstvenih delavcih in bolnikih ocenili raven znanja o tveganjih in ukrepih za zmanjšanje tveganja, ki se izvajajo kot rezultat tega pregleda.

Glede na navedeno je odbor menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo topiramat, še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjeni pogoji dovoljenj za promet z zdravilom, dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in drugi ukrepi za zmanjševanje tveganja, ki so navedeni zgoraj.

Odbor je posledično priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo topiramat.

Odbor PRAC se je tudi strinjal z vsebino neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem, skupaj z načrtom obveščanja za razdeljevanje obvestila.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s splošnimi zaključki odbora PRAC in podlago za priporočilo.

Dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja so bili zaradi jasnosti posamično navedeni v pogojih, ki jih zahteva načrt za obvladovanje tveganja.

Splošni zaključek

Skupina CMDh posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo topiramat, še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj navedene spremembe informacij o zdravilu in pogojev.

Zato skupina CMDh priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo topiramat.