

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Topiramát patří do farmakoterapeutické skupiny antiepileptik (kód anatomicko-terapeuticko-chemického klasifikačního systému (ATC): N03AX11). Topiramát je antiepileptikum, které blokuje napěťově řízené sodíkové kanály, snižuje depolarizaci membrány prostřednictvím podtypů glutamátových receptorů kyseliny amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionové (AMPA) / kainátových receptorů, zvyšuje aktivitu receptorů kyseliny gama-aminomáselné (GABA-A) a je slabým inhibátorem karboanhydrázy. Přesný mechanismus jeho působení není znám.

Topiramát byl poprvé schválen v červenci 1995 ve Spojeném království. Léčivé přípravky obsahující topiramát jako monokomponentu jsou v současné době registrovány ve všech členských státech Evropské unie (EU) / Evropského hospodářského prostoru (EHP). Monokomponentní topiramát je indikován k léčbě záchvatů a k prevenci migrény. V červnu 2021 byl v Dánsku, Finsku, na Islandu, v Norsku, Polsku a Švédsku decentralizovaným postupem (SE/H/1963/001-004/DC) registrován léčivý přípravek s fixní kombinací obsahující topiramát/fentermin, který je za určitých podmínek určen k léčbě obezity a nadváhy.

Je prokázáno, že topiramát je teratogenní u myší, potkanů, králíků a lidí. U lidí topiramát prochází placentou a podobné koncentrace byly zjištěny v pupečnickové a mateřské krvi. Dále je známo, že klinické údaje z registrů těhotenství naznačují, že u kojenců vystavených monoterapii topiramátem je trojnásobně zvýšené riziko vrozených malformací, včetně rozštěpu rtu a patra, hypospadie a mikrocefalie, což již bylo zohledněno v informacích o přípravku. Informace o přípravku pro monokomponentní přípravky s topiramátem již obsahovaly informace o těchto rizicích a je v nich popsána řada opatření ke snížení expozice těhotných žen. Pro kombinovaný přípravek obsahující topiramát a fentermin je kromě informací o přípravku k dispozici také edukační materiál pro zdravotnické pracovníky a pacienty, který obsahuje informace o riziku závažných nežádoucích výsledků porodu po expozici topiramátu *in utero* a o opatřeních k minimalizaci rizika. Kromě toho probíhá studie využití léků, která se zabývá účinností opatření k minimalizaci rizik, aby se zabránilo jejich užívání v těhotenství.

V roce 2022 byla v literatuře publikována farmakoepidemiologická studie Bjørk a kol., 2022¹ o neurovývojových poruchách spojených s expozicí několika antiepileptikům *in utero*, která byla založena na údajích ze severských registrů shromážděných v letech 1996–2017. Studie zahrnovala 4,5 milionu párů matka–dítě včetně téměř 25 000 dětí vystavených v děloze alespoň jednomu antiepileptiku a sledovaných v průměru do osmého roku života. Výsledky studie naznačují zvýšené riziko poruch autistického spektra a mentálního postižení u dětí, jejichž matky v těhotenství užívaly topiramát.

Na základě výsledků studie Bjørk a kol., 2022, zahájila Francie (ANSM) v červnu 2022 na evropské úrovni postup zpracování signálu pro hodnocení rizika neurovývojových poruch v důsledku expozice topiramátu *in utero*. Po počátečním hodnocení v rámci výboru PRAC bylo důkladné posouzení potenciálního rizika neurovývojových poruch považováno za oprávněné. Dne 22. srpna 2022 podala Francie (ANSM) podnět k přezkoumání záležitosti podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vyplývající z farmakovigilančních údajů a požádala výbor PRAC, aby posoudil dopad výše uvedených obav s přihlédnutím ke známému riziku závažných vrozených malformací na poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících topiramát u těhotných žen a žen v plodném věku ve všech terapeutických indikacích a vydal doporučení, pokud jde o to, zda by registrace těchto přípravků měly být zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny.

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. Zveřejněno on-line 31. května 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

Výbor PRAC přijal dne 31. srpna 2023 doporučení, jež bylo poté v souladu s čl. 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno koordinační skupinou pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh).

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Výbor PRAC usoudil, že údaje posuzované v rámci tohoto postupu přezkoumání nezpochybňují účinnost přípravků obsahujících topiramát, protože nebyly k dispozici žádné nové údaje, které by změnily již uznaný přínos léčivých přípravků v příslušných schválených indikacích.

Pokud jde o rizika, výbor PRAC přezkoumal všechny údaje předložené během tohoto přezkumu v souvislosti s neurovývojovými poruchami a dále přezkoumal nové relevantní údaje o známém riziku závažných vrozených malformací. Tyto údaje zahrnovaly písemné odpovědi držitelů rozhodnutí o registraci, další dostupnou literaturu a výsledky konzultací s vědeckou poradní skupinou pro neurologii (SAG-N).

Pokud jde o neurovývojové poruchy, výbor považoval tři farmakoepidemiologické studie za velmi důležité pro posouzení tohoto potenciálního rizika, protože tyto studie byly provedeny v užitečných zdrojích údajů, měly relevantní koncepci a byly dobře provedeny.

Studie Bjørk a kol., 2022, byla provedena v rámci dobře zavedených národních zdravotnických registrech z pěti severovýchodních zemí, které mají podobný kontext zdravotní péče a strukturu zdravotnických údajů. V případě topiramátu byla zaznamenána vyšší prevalence neurovývojových poruch u dětí matek s epilepsií, které byly během těhotenství vystaveny topiramátu, ve srovnání s dětmi neexponovaných matek s epilepsií. Další přezkoumání dostupných údajů naznačilo, že podstatná část tohoto zvýšeného výskytu následků neurovývojových poruch souvisí se silnými selekčními mechanismy, které stojí za nízkým podílem expozice topiramátu v těhotenství, ačkoli příčinná role topiramátu pro rozvoj neurovývojových poruch po prenatální expozici se považuje za možnou. Nebylo však možné určit, jaká část odhadovaného relativního rizika je skutečně způsobena topiramátem nebo základními charakteristikami pacienta a/nebo onemocnění, takže důkazy jsou celkově slabé.

Studie Dreier a kol., 2023², byla provedena v podstatě na stejném souboru údajů jako studie Bjørk a kol., 2022, ale zaměřila se pouze na matky s epilepsií. V této studii byl pozorován zvýšený výskyt poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u dětí vystavených topiramátu *in utero* ve srovnání s matkami/děti, které nebyly vystaveny antiepileptiku. Dále byly v této studii pozorovány zvýšené bodové odhady pro poruchy autistického spektra a mentálního postižení, i když nebyly statisticky významné. Studie Bjørk a kol., 2022, a Dreier a kol., 2023, naznačují dvakrát až třikrát vyšší výskyt poruch autistického spektra, mentálního postižení nebo ADHD u téměř 300 dětí matek s epilepsií vystavených topiramátu *in utero* ve srovnání s dětmi matek s epilepsií, které antiepileptiku vystaveny nebyly. Podobně jako u Bjørk a kol., 2022, i u této studie zůstává nejasné, do jaké míry je toto vyšší riziko neurovývojových poruch způsobeno expozicí topiramátu nebo jinými rizikovými faktory, které jsou u matek vystavených topiramátu častější. Výbor PRAC nicméně usoudil, že tyto údaje jsou dostatečně silné na to, aby byly zohledněny v informacích o přípravku.

Studie Hernandez-Diaz a kol., 2022³, byla kohortová studie těhotných žen a jejich dětí provedená v databázích využívání zdravotní péče v USA. Celkem bylo identifikováno 2 469 těhotenství vystavených topiramátu a z toho 1 030 těhotenství bylo u matek, které trpěly epilepsií. V této studii

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. Zveřejněno on-line 17. dubna 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. On-line před tiskem. PMID: 37067807.

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

byly analyzovány také údaje o lamotriginu a valproátu. Expozice lamotriginu má zvláštní význam pro řešení zkrácení z důvodu indikace, protože tato látka je obecně pro vyvíjející se plod považována za bezpečnou. Tyto analýzy zahrnovaly 7 130 těhotenství vystavených lamotriginu, z toho 3 134 těhotenství bylo u matek s epilepsií. Zvýšené riziko neurovývojových poruch pozorované u dětí těhotných matek vystavených valproátu může podpořit analýzy citlivosti testu s jeho dobře prokázaným zvýšeným rizikem neurovývojových poruch. U valproátu bylo pozorováno očekávané zvýšení poměru rizik pro výsledky neurovývojových poruch. Tato studie však neprokázala zvýšený poměr rizik pro neurovývojové výsledky u dětí žen s epilepsií vystavených topiramátu nebo lamotriginu *in utero*. To potvrzuje, že při porovnání dětí vystavených topiramátu *in utero* a dětí z běžné populace, které topiramátu vystaveny nebyly, se zvýšený výskyt neurovývojových následků alespoň částečně vysvětluje jinými faktory než expozicí topiramátu. Výbor PRAC se domníval, že tato studie má v tomto přezkumu zvláštní význam vzhledem k velkému počtu těhotenství vystavených topiramátu, její vhodné koncepci, příslušné délce sledování dětí po dobu 8 let, pozoruhodnému podílu relevantních případů a odpovídající pozornosti věnované kontrole zkrácení.

Přestože vzhledem k rozporuplným výsledkům v současnosti dostupných údajů nebylo možné vyvodit jednoznačný závěr ohledně rizika neurovývojových poruch, výbor PRAC dospěl k závěru, že neurovývojové poruchy by měly být považovány za významné potenciální riziko užívání topiramátu během těhotenství a že údaje z těchto tří observačních studií by měly být zohledněny v informacích o přípravku u všech přípravků obsahujících topiramát.

Pokud jde o vrozené malformace a omezení růstu plodu, jedná se o dobře zjištěná rizika po expozici topiramátu *in utero*, která jsou již zohledněna v informacích o přípravku u všech přípravků obsahujících topiramát. Další důkazy ze studií Cohen a kol., 2023⁴, a Hernandez-Diaz, 2017⁵, dále potvrzují rizika závažných nežádoucích výsledků porodu při užívání topiramátu a poskytují další objasnění o rozsahu těchto rizik. Dostupné údaje ukazují, že u žen, které během těhotenství užívaly topiramát, mělo 4 až 9 ze 100 dětí vrozené vady ve srovnání s 1 až 3 ze 100 dětí narozených ženám, které tuto léčbu neužívaly. Dále bylo zjištěno, že přibližně 18 dětí ze 100 bylo při narození menších a vážilo méně, než se očekávalo, pokud matky během těhotenství užívaly topiramát, ve srovnání s 5 dětmi ze 100 narozených matkám bez epilepsie, které antiepileptika neužívaly. Výbor PRAC byl toho názoru, že tyto výsledky by měly být zohledněny v informacích o přípravku všech přípravků obsahujících topiramát.

Pokud jde o opatření k minimalizaci rizik v souvislosti s těmito riziky, výbor PRAC potvrdil již zavedená opatření a doporučil další zpřísnění kontraindikací. Výbor se rovněž dohodl na zavedení dalších opatření a nástrojů k minimalizaci rizik v podobě programu prevence těhotenství. V informacích o přípravku byla rovněž provedena řada změn přesného znění těchto opatření, aby byla zajištěna větší jasnost.

Výbor PRAC tedy potvrdil kontraindikace v těhotenství, pokud je topiramát používán k prevenci migrény nebo k léčbě obezity či nadváhy. Dále bylo ve všech indikacích zavedeno doporučení týkající se těhotenského testu před léčbou žen v plodném věku a nutnosti používat vysoce účinnou antikoncepční metodu. K dispozici jsou také prohlášení o nutnosti toho, aby ženy byly plně informovány o rizicích spojených s užíváním topiramátu během těhotenství.

Výbor dále doporučil zavedení kontraindikací v indikaci epilepsie. Ačkoli skupina SAG-N neměla za to, že by existovaly dostatečné dostupné důkazy, které by podporovaly kontraindikaci použití topiramátu v těhotenství a u žen v plodném věku pro léčbu epilepsie, výbor PRAC se domníval, že kontraindikace v těhotenství je oprávněná, pokud neexistuje žádná vhodná alternativní léčba, stejně jako u žen v plodném věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci. Pro druhou skupinu se výbor PRAC

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. PMID:28856694.

dohodl na zavedení výjimky pro ženy, pro které neexistuje vhodná alternativa, ale které plánují těhotenství a jsou plně informovány o rizicích užívání topiramátu během těhotenství. To je v souladu se stanoviskem skupiny SAG-N.

V indikaci epilepsie výbor PRAC rovněž potvrdil stávající doporučení zvážit alternativní terapeutické možnosti u žen v plodném věku a informace o rizicích nekontrolované epilepsie pro těhotenství. Výbor PRAC potvrdil stávající doporučení, a to potřebu prekoncepční návštěvy u žen plánujících těhotenství za účelem opětovného posouzení léčby topiramátem a zvážení jiných terapeutických možností, jakož i potřebu, aby pacientky v případě těhotenství ihned informovaly svého lékaře a aby se pacientky společně se svým lékařem rozhodly, zda má léčba topiramátem během těhotenství pokračovat.

Výbor PRAC se dále shodl na tom, že léčba topiramátem u dětí ženského pohlaví a žen v plodném věku by měla být zahájena a kontrolována lékařem se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo migrény. Jak zdůraznila skupina SAG-N, topiramát není lékem první volby u epileptických poruch ani jedinou možností u konkrétního syndromu. Proto by se u dětí ženského pohlaví a u žen v plodném věku měly zvážit alternativní terapeutické možnosti. U léčivého přípravku s fixní kombinací topiramátu a fenterminu výbor PRAC potvrdil stávající doporučení, že léčba by měla být zahájena a vedena lékařem se zkušenostmi s léčbou obezity. Ve všech indikacích by měla být potřeba léčby topiramátem znovu posouzena nejméně jednou ročně, aby se potvrdilo, že je program prevence těhotenství dodržován.

Na základě přezkoumání potenciálně klinicky relevantní interakce mezi topiramátem a systémovou hormonální antikoncepcí výbor PRAC doporučil jako preventivní opatření, aby bylo ženám užívajícím systémovou hormonální antikoncepci doporučeno používat také bariérovou metodu k zajištění vysoce účinné antikoncepce. Na základě potřeby pokrýt alespoň jeden menstruační cyklus a zajistit, aby byl topiramát z těla dostatečně vyloučen, výbor rovněž doporučil aktualizovat informace o přípravku u všech přípravků obsahujících topiramát tak, aby odrážely potřebu pokračovat v používání antikoncepce po dobu nejméně 4 týdnů po ukončení léčby.

V indikacích týkajících se použití topiramátu u dětí ženského pohlaví s epilepsií nebo jako prevence migrény je dále zdůrazněno, že předepisující lékaři musí zajistit, aby rodiče/opatrovníci dětí ženského pohlaví pochopili, že je třeba kontaktovat odborníka, jakmile se u dítěte dostaví první menstruace. V této době by pacientka a rodiče/pečovatelé měli dostat ucelené informace o rizicích způsobených expozicí topiramátu *in utero* a o nutnosti používat co nejdříve vysoce účinnou antikoncepci.

Výbor dále považoval za nezbytné zavést další opatření a nástroje pro minimalizaci rizik, a to edukační materiály pro zdravotnické pracovníky v podobě příručky pro zdravotnické pracovníky, včetně formuláře podporujícího informovanost o rizicích, který by měl pacient vyplnit, a pro pacienty v podobě příručky pro pacienty. Tato opatření jsou zavedena s cílem zvýšit informovanost zdravotnických pracovníků a pacientů o rizicích nežádoucích účinků po expozici topiramátu *in utero* a zdůraznit opatření programu prevence těhotenství, jehož cílem je minimalizovat expozici v těhotenství během léčby přípravky obsahujícími topiramát.

Výbor rovněž doporučil, aby uvnitř vnějšího obalu nebo na jeho jedné straně byla umístěna karta pacienta a aby na vnějším obalu bylo uvedeno upozornění, které by pacientky informovalo o rizikovitosti těhotenství při užívání topiramátu. Výbor PRAC vzal na vědomí, že skupina SAG-N diskutovala o použití piktogramu, ale nedospěla ke shodě ohledně tohoto možného opatření. Výbor PRAC se domníval, že vizuální symboly mohou být v jednotlivých členských státech vykládány různě. Výbor PRAC dále uvedl, že v rámci svých pravomocí mohou příslušné vnitrostátní orgány dle potřeby rozhodnout o zavedení piktogramu na vnitrostátní úrovni. Bylo rovněž konstatováno, že o použití zvýrazněných upozornění v informacích o přípravku mohou rozhodnout příslušné vnitrostátní orgány na vnitrostátní úrovni.

Závěrem se výbor domníval, že držitelé rozhodnutí o registraci monokomponentních přípravků s topiramátem by měli být požádáni o provedení dodatečných farmakovigilančních činností v podobě

studie užívání léčivých přípravků, která by vyhodnotila účinnost zavedených opatření k minimalizaci rizik se zvláštním zaměřením na prevenci těhotenství a na další charakterizaci vzorců předepisování topiramátu v cílových populacích pro prevenci těhotenství. Kromě toho by měli držitelé rozhodnutí o registraci monokomponentních přípravků s topiramátem provádět průzkumy mezi zdravotnickými pracovníky a pacientkami s cílem posoudit jejich znalosti a chování, pokud jde o rizika užívání topiramátu během těhotenství a opatření prováděná k prevenci těhotenství, jakož i obdržení/používání edukačních materiálů v rámci programu prevence těhotenství. Protokoly týkající se studie užívání léčiv a průzkumy by měly být předloženy výboru PRAC v souladu s čl. 107n odst. 1 směrnice 2001/83/ES podle dohodnutých lhůt.

S cílem informovat příslušné zdravotnické pracovníky o nových doporučeních a stanovených opatřeních k minimalizaci rizik, která jsou popsána výše, byl schválen také informační dopis zdravotnickým pracovníkům a plán komunikace.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem měl výbor za to, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících topiramát zůstává příznivý, pokud budou provedeny dohodnuté změny v informacích o přípravku, splněny případné dohodnuté podmínky pro obdržení rozhodnutí o registraci a provedena další opatření k minimalizaci rizik.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro přípravky obsahující topiramát,
- výbor PRAC přezkoumal všechny údaje předložené během tohoto přezkumu v souvislosti s rizikem neurovývojových poruch a dále přezkoumal nové relevantní údaje o známém riziku závažných vrozených malformací, tyto údaje zahrnovaly písemné odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci, další dostupnou literaturu a výsledek konzultace se skupinou SAG-N,
- výbor PRAC potvrdil současné poznatky, že závažné vrozené malformace a omezení růstu plodu jsou identifikovaná rizika,
- výbor PRAC považoval zvýšené riziko neurovývojových poruch včetně poruch autistického spektra, mentálního postižení nebo ADHD u dětí matek s epilepsií vystavených topiramátu *in utero* za možné ve srovnání s dětmi matek s epilepsií, které nebyly vystaveny antiepileptiku. V této fázi však nelze učinit žádný konečný závěr, protože dostupné údaje z epidemiologických studií v této oblasti vykazují rozporuplné výsledky. Neurovývojové poruchy by proto měly být považovány za významné potenciální riziko užívání topiramátu během těhotenství,
- vzhledem k novému potenciálnímu riziku neurovývojových poruch a známým rizikům závažných vrozených malformací a omezení růstu plodu dospěl výbor PRAC k závěru, že je třeba zavést další opatření k minimalizaci rizik v podobě programu prevence těhotenství, aby se snížila expozice topiramátu *in utero*.

Výbor PRAC sice potvrdil kontraindikace v těhotenství a u žen, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci, v indikacích migrény a léčby nadváhy, ale zároveň doporučil zavedení kontraindikací v indikaci epilepsie. U epilepsie výbor PRAC rovněž souhlasil s tím, že kontraindikace v těhotenství platí, pokud neexistuje vhodná alternativní léčba, a také u žen v plodném věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci. Pro druhou skupinu je však zahrnuta výjimka pro ženy, pro které neexistuje vhodná alternativa, ale které plánují těhotenství a jsou plně informovány o rizicích užívání topiramátu během těhotenství,

- výbor PRAC rovněž doporučil další opatření k minimalizaci rizik, která zahrnují kartu pacienta a edukační materiály pro zdravotnické pracovníky včetně formuláře podporujícího informovanost o rizicích a pro pacienty. Upozornění bylo také přidáno na vnější obal,
- výbor PRAC požádal držitele rozhodnutí o registraci monokomponentních přípravků s topiramátem, aby provedli poregistrační studie s cílem vyhodnotit účinnost zavedených opatření a posoudit úroveň znalostí zdravotnických pracovníků a pacientů o rizicích a opatřeních k minimalizaci rizik zavedených na základě tohoto přezkumu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem měl výbor za to, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících topiramát zůstává příznivý, pokud budou splněny případné dohodnuté podmínky pro obdržení rozhodnutí o registraci, provedeny dohodnuté změny v informacích o přípravku a další opatření k minimalizaci rizik.

Výbor proto doporučil změnu v registracích léčivých přípravků obsahujících topiramát.

Výbor PRAC se rovněž dohodl na obsahu informačního dopisu zdravotnickým pracovníkům a komunikačním plánu pro jeho distribuci.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Pro přehlednost byla další opatření k minimalizaci rizik uvedena jednotlivě v podmínce týkající se požadavku na plán řízení rizik.

Celkové shrnutí

Skupina CMDh tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících topiramát za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující topiramát.