

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η τοπιραμάτη ανήκει στη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία των αντιεπιληπτικών (ανατομικός θεραπευτικός χημικός κωδικός (ATC) του συστήματος ταξινόμησης: N03AX11). Η τοπιραμάτη είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο (ΑΕΦ), το οποίο αναστέλλει τους διαύλους νατρίου, μειώνει την εκπόλωση της μεμβράνης μέσω των υποτύπων γλουταμινικού οξέος-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζοπροπιονικού οξέος (AMPA)/καϊνικού, ενισχύει τη δραστηριότητα των υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA)(A) και είναι ασθενής αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός.

Η τοπιραμάτη εγκρίθηκε για πρώτη φορά τον Ιούλιο του 1995 στο Ηνωμένο Βασίλειο. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τοπιραμάτη ως μονοσυστατικό είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα σε όλα τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) / του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ). Η μονοσυστατική ουσία τοπιραμάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων και για την προφύλαξη της ημικρανίας. Τον Ιούνιο του 2021, ένα προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει τοπιραμάτη/φαιντερίνη εγκρίθηκε μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας (SE/H/1963/001-004/DC) στη Δανία, τη Φινλανδία, την Ισλανδία, τη Νορβηγία, την Πολωνία και τη Σουηδία για τη θεραπεία της παχυσαρκίας και του υπερβολικού βάρους υπό ορισμένες συνθήκες.

Είναι επαρκώς τεκμηριωμένο ότι η τοπιραμάτη είναι τερατογόνος σε ποντικούς, αρουραίους, κουνέλια και ανθρώπους. Στους ανθρώπους, η τοπιραμάτη διαπερνά τον πλακούντα και έχουν βρεθεί παρόμοιες συγκεντρώσεις στο αίμα του ομφάλιου λώρου και της μητέρας. Είναι επίσης γνωστό ότι τα κλινικά δεδομένα από τα μητρώα κυήσεων υποδεικνύουν ότι τα βρέφη που εκτίθενται σε μονοθεραπεία με τοπιραμάτη διατρέχουν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων της χειλοεσχιστίας, της υποσπαδίας και της μικροκεφαλίας, ο οποίος αντικατοπτρίζεται ήδη στις πληροφορίες του προϊόντος. Οι πληροφορίες του προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν μονοσυστατική τοπιραμάτη περιείχαν ήδη πληροφορίες σχετικά με αυτούς τους κινδύνους και περιγράφεται μια σειρά μέτρων για τη μείωση της έκθεσης των εγκύων γυναικών. Για το προϊόν συνδυασμού τοπιραμάτη/φαιντερίνη, πέραν των πληροφοριών του προϊόντος, υπάρχει εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθώς και για τους ασθενείς, στο οποίο συμπεριλαμβάνεται ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων εκβάσεων κατά τη γέννηση μετά την ενδομήτρια έκθεση στην τοπιραμάτη, και τα μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου. Επιπλέον, έχει διεξαχθεί μια μελέτη χρήσης του φαρμάκου για την εξέταση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου ώστε να αποφευχθεί η χρήση κατά την κύηση.

Το 2022, μια φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη των Bjørk et al., 2022¹ δημοσιεύθηκε στη βιβλιογραφία σχετικά με τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές (NDD) που σχετίζονται με την in utero έκθεση σε διάφορα ΑΕΦ με βάση τα δεδομένα από τα σκανδιναβικά μητρώα που συλλέχθηκαν μεταξύ 1996 και 2017. Η μελέτη περιλάμβανε 4,5 εκατομμύρια ζεύγη μητέρας-παιδιού, μεταξύ των οποίων σχεδόν 25.000 παιδιά που εκτέθηκαν ενδομήτρια σε τουλάχιστον έναν ΑΕΔ, και παρακολουθήθηκαν, κατά μέσο όρο, έως το όγδοο έτος ζωής τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο διαταραχών του αυτιστικού φάσματος (ASD) και διανοητικής αναπηρίας (ID) σε παιδιά των οποίων οι μητέρες λάμβαναν τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης των Bjørk et al., 2022, η Γαλλία (ANSM) ξεκίνησε τον Ιούνιο του 2022 μια διαδικασία σήματος σε ευρωπαϊκό επίπεδο για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης NDD λόγω της ενδομήτριας έκθεσης στην τοπιραμάτη. Μετά την αρχική αξιολόγηση στην PRAC, κρίθηκε δικαιολογημένη η διεξοδική αξιολόγηση του δυνητικού κινδύνου της NDD. Στις 22 Αυγούστου 2022, η Γαλλία (ANSM) κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει

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. Δημοσιεύθηκε διαδικτυακά στις 31 Μαΐου 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών, λαμβάνοντας υπόψη τον γνωστό κίνδυνο μειζόνων συγγενών δυσπλασιών (MCM) σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάνη σε έγκυες γυναίκες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (WCP) για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας αυτών των προϊόντων θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC ενέκρινε τη σύσταση στις 31 Αυγούστου 2023, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107(ια) της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα που εξετάστηκαν στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας παραπομπής δεν θέτουν υπό αμφισβήτηση την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάνη, καθώς δεν παρασχέθηκαν νέα δεδομένα για τη μεταβολή του ήδη τεκμηριωμένου οφέλους των φαρμακευτικών προϊόντων στις αντίστοιχες εγκεκριμένες ενδείξεις.

Σε ό, τι αφορά τους κινδύνους, η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της εν λόγω επανεξέτασης σε σχέση με τις NDD και επανεξέτασε περαιτέρω τα νέα συναφή δεδομένα σχετικά με τον γνωστό κίνδυνο των MCM. Τα εν λόγω δεδομένα περιλάμβαναν τις απαντήσεις που υποβλήθηκαν εγγράφως από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), πρόσθετη διαθέσιμη βιβλιογραφία και το αποτέλεσμα της διαβούλευσης με την Επιστημονική Συμβουλευτική Ομάδα για τη Νευρολογία (SAG-N).

Όσον αφορά τις NDD, η επιτροπή εξέτασε τρεις φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες μείζονος σημασίας για την αξιολόγηση αυτού του πιθανού κινδύνου, επειδή οι εν λόγω μελέτες διενεργήθηκαν σε χρήσιμες πηγές δεδομένων, είχαν σχετικό σχεδιασμό και είχαν διεξαχθεί σωστά.

Η μελέτη των Bjørk et al., 2022 διενεργήθηκε σε καθιερωμένα εθνικά μητρώα υγειονομικής περίθαλψης βάσει πληθυσμού από τις πέντε σκανδιναβικές χώρες, οι οποίες έχουν παρόμοιο πλαίσιο υγειονομικής περίθαλψης και δομές δεδομένων υγείας. Για την τοπιραμάνη, παρατηρήθηκε υψηλότερος επιπολασμός εκβάσεων NDD σε παιδιά μητέρων με επιληψία, οι οποίες είχαν εκτεθεί σε τοπιραμάνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σύγκριση με παιδιά μητέρων με επιληψία που δεν είχαν εκτεθεί στο φάρμακο. Από την περαιτέρω επανεξέταση των διαθέσιμων δεδομένων προέκυψε ότι σημαντικό μέρος αυτής της αυξημένης εμφάνισης αποτελεσμάτων NDD σχετίζεται με ισχυρούς μηχανισμούς επιλογής πίσω από το χαμηλό ποσοστό έκθεσης της κύησης στην τοπιραμάνη, αν και ο αιτιώδης ρόλος της τοπιραμάνης για την ανάπτυξη NDD θεωρείται πιθανός μετά την προγεννητική έκθεση. Ωστόσο, δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί το μέρος του εκτιμώμενου σχετικού κινδύνου που οφείλεται στην ουσία τοπιραμάνη ή λόγω των χαρακτηριστικών του υποκείμενου ασθενούς ή/και της νόσου και, ως εκ τούτου, τα στοιχεία παραμένουν συνολικά ανεπαρκή.

Η μελέτη των Dreier et al., 2023² διεξήχθη με βάση ουσιαστικά το ίδιο σύνολο δεδομένων με τη μελέτη των Bjørk et al., 2022, αλλά επικεντρώθηκε μόνο στις μητέρες με επιληψία. Στην εν λόγω μελέτη, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD) σε παιδιά που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε τοπιραμάνη σε σύγκριση με μητέρες/παιδιά που δεν είχαν εκτεθεί σε ΑΕΦ. Επιπλέον, στην εν λόγω μελέτη παρατηρήθηκαν αυξημένες σημειακές εκτιμήσεις για την ASD και ID, αν και οι εκτιμήσεις αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Συνολικά, οι μελέτες των Bjørk et al., 2022 και Dreier et al., 2023 υποδεικνύουν 2-3 φορές υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ASD, ID ή ADHD σε σχεδόν 300 παιδιά μητέρων με επιληψία που

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. Δημοσιεύθηκε διαδικτυακά στις 17 Απριλίου 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Στο διαδίκτυο πριν από την εκτύπωση. PMID: 37067807

εκτέθηκαν στην τοπιραμάτη στη μήτρα, σε σύγκριση με παιδιά μητέρων με επιληψία που δεν εκτέθηκαν σε ΑΕΦ. Όπως και στην υπόθεση Bjørk et al., 2022, παραμένει επίσης ασαφής για την εν λόγω μελέτη ο βαθμός στον οποίο αυτός ο υψηλότερος κίνδυνος NDD προκαλείται από την έκθεση σε τοπιραμάτη ή από άλλους παράγοντες κινδύνου που επικρατούν περισσότερο στις μητέρες που εκτίθενται σε τοπιραμάτη. Ωστόσο, η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα αυτά είναι αρκετά ισχυρά ώστε να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η μελέτη των Hernandez-Diaz et al., το 2022³, ήταν μια μελέτη κοόρτης σε έγκυες γυναίκες και τα παιδιά τους, η οποία διεξήχθη σε βάσεις δεδομένων χρήσης της υγειονομικής περίθαλψης στις ΗΠΑ. Συνολικά, εντοπίστηκαν 2.469 κυήσεις που εκτέθηκαν σε τοπιραμάτη και, μεταξύ αυτών, 1.030 κυήσεις πραγματοποιήθηκαν σε μητέρες με επιληψία. Στην εν λόγω μελέτη αναλύθηκαν επίσης δεδομένα τόσο για τη λαμοτριγίνη όσο και για τη βαλπροάτη. Η έκθεση στη λαμοτριγίνη έχει ιδιαίτερη σημασία για την αντιμετώπιση της σύγχυσης με ένδειξη, καθώς η ουσία αυτή θεωρείται ευρέως ασφαλής για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Οι αναλύσεις αυτές περιλάμβαναν 7.130 κυήσεις που εκτέθηκαν σε λαμοτριγίνη, εκ των οποίων οι 3.134 ήταν σε μητέρες με επιληψία. Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης NDD που παρατηρείται σε παιδιά εγκύων μητέρων που εκτίθενται σε βαλπροάτη μπορεί να υποστηρίξει αναλύσεις της ευαισθησίας της δοκιμασίας με τον καλά τεκμηριωμένο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NDD. Όσον αφορά τη βαλπροάτη, παρατηρήθηκαν αναμενόμενες αυξήσεις των λόγων επικινδυνότητας (HR) για τις εκβάσεις των NDD. Ωστόσο, η εν λόγω μελέτη δεν κατέδειξε αυξημένες τιμές κινδύνου για τις εκβάσεις νευροανάπτυξης σε παιδιά γυναικών με επιληψία που εκτίθενται στην τοπιραμάτη ή στη λαμοτριγίνη in utero. Αυτό συνηγορεί υπέρ του γεγονότος ότι άλλοι παράγοντες εκτός από την έκθεση στην τοπιραμάτη εξηγούν, τουλάχιστον εν μέρει, την αυξημένη εμφάνιση νευροαναπτυξιακών εκβάσεων κατά τη σύγκριση των παιδιών που εκτίθενται in utero στην τοπιραμάτη με μη εκτεθειμένα παιδιά από τον γενικό πληθυσμό. Η PRAC έκρινε ότι η εν λόγω μελέτη έχει ιδιαίτερη σημασία στην εν λόγω επανεξέταση, δεδομένου του μεγάλου αριθμού κυήσεων που εκτέθηκαν στην τοπιραμάτη, του κατάλληλου σχεδιασμού της, της σχετικής διάρκειας παρακολούθησης των παιδιών άνω των 8 ετών, ενός σημαντικού ποσοστού σχετικών συμβάντων και της κατάλληλης προσοχής στον έλεγχο των ασυνείδητων προκαταλήψεων.

Συνολικά, παρότι δεν ήταν δυνατόν να εξαχθεί κανένα οριστικό συμπέρασμα σχετικά με τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω των μη συνεκτικών αποτελεσμάτων των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι NDD πρέπει να θεωρούνται σημαντικός δυνητικός κίνδυνος χρήσης της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης και ότι τα δεδομένα από τις εν λόγω τρεις μελέτες παρατήρησης πρέπει να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες του προϊόντος όλων των προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη.

Σε ό, τι αφορά τις συγγενείς δυσπλασίες και τους περιορισμούς στην ανάπτυξη του εμβρύου, αυτοί είναι επαρκώς τεκμηριωμένοι κίνδυνοι μετά την ενδομήτρια έκθεση στην τοπιραμάτη και αποτυπώνονται ήδη στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη. Πρόσθετα στοιχεία από τις μελέτες των Cohen et al., 2023⁴ και Hernandez-Diaz, 2017⁵, επιβεβαιώνουν περαιτέρω τους κινδύνους σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων κατά τη γέννηση με τη χρήση τοπιραμάτης και αποσαφηνίζουν περαιτέρω το μέγεθος αυτών των κινδύνων. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι στις γυναίκες οι οποίες λάμβαναν τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της κύησης, 4 έως 9 στα 100 παιδιά είχαν συγγενείς ανωμαλίες, σε σύγκριση με 1 έως 3 στα 100 παιδιά που γεννήθηκαν σε γυναίκες που δεν έλαβαν τέτοια θεραπεία.

³Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopment Disorders in Children. (2022), Στις: Περίληψεις του ICPE 2022, της 38ης Διεθνούς Διάσκεψης για τη Φαρμακοεπιδημιολογία και τη Διαχείριση Θεραπευτικών Κινδύνων (ICPE), Κοπεγχάγη, Δανία, 26 – 28 Αυγούστου 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022, 31 Suppl 2:3-678, περίληψη 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. PMID:28856694

Επιπλέον, περίπου 18 παιδιά σε κάθε 100 ήταν μικρότερα και ζύγιζαν λιγότερο από το αναμενόμενο κατά τη γέννηση όταν οι μητέρες είχαν λάβει τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της κύησης, σε σύγκριση με 5 παιδιά σε κάθε 100 που γεννήθηκαν από μητέρες χωρίς επιληψία και χωρίς αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή. Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να αποτυπώνονται στις πληροφορίες του προϊόντος όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη.

Όσον αφορά τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου σε σχέση με τους εν λόγω κινδύνους, η PRAC επιβεβαίωσε τα μέτρα που εφαρμόζονται ήδη και συνέστησε την περαιτέρω ενίσχυση των αντενδείξεων. Η επιτροπή ενέκρινε επίσης την εφαρμογή περαιτέρω μέτρων και εργαλείων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπό τη μορφή προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης. Ορισμένες τροποποιήσεις της ακριβούς διατύπωσης των εν λόγω μέτρων έγιναν επίσης στις πληροφορίες προϊόντος προκειμένου να υπάρξει μεγαλύτερη σαφήνεια.

Συνεπώς, η PRAC επιβεβαίωσε τις αντενδείξεις για την κύηση όταν η τοπιραμάτη χρησιμοποιείται ως προφύλαξη από την ημικρανία ή για τη θεραπεία της παχυσαρκίας ή του υπερβολικού βάρους. Επιπλέον, σε όλες τις ενδείξεις, εφαρμόζονται ήδη συμβουλές σχετικά με τον έλεγχο της εγκυμοσύνης πριν από τη θεραπεία της WCP και σχετικά με την ανάγκη χρήσης εξαιρετικά αποτελεσματικής αντισυλληπτικής μεθόδου. Διατίθενται επίσης δηλώσεις σχετικά με την ανάγκη πλήρους ενημέρωσης των γυναικών σχετικά με τους κινδύνους από τη χρήση της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Επιπλέον, η επιτροπή συνέστησε την εφαρμογή αντενδείξεων στην ένδειξη της επιληψίας. Μολονότι η SAG-N έκρινε ότι δεν υπήρχαν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία για την υποστήριξη αντένδειξης σχετικά με τη χρήση της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης και στις WCP για τη θεραπεία της επιληψίας, η PRAC έκρινε ότι η αντένδειξη κατά την κύηση είναι δικαιολογημένη, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, καθώς και στις WCP που δεν χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη. Για την τελευταία ομάδα, η PRAC συμφώνησε να εισαγάγει εξαίρεση για τις γυναίκες για τις οποίες δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική λύση, αλλά οι οποίες σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες και είναι πλήρως ενημερωμένες σχετικά με τους κινδύνους που ενέχει η λήψη τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό είναι σύμφωνο με τη θέση της SAG-N.

Στην ένδειξη της επιληψίας, η PRAC επιβεβαίωσε επίσης τις τρέχουσες συμβουλές για την εξέταση εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών στις WCP, καθώς και τις πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους ανεξέλεγκτης επιληψίας για την κύηση. Η PRAC επιβεβαίωσε τις τρέχουσες συμβουλές, δηλαδή την ανάγκη επίσκεψης προπαρασκευής για γυναίκες που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη για την επαναξιολόγηση της θεραπείας με τοπιραμάτη και την εξέταση άλλων θεραπευτικών επιλογών, καθώς και την ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του γιατρού τους σε περίπτωση εγκυμοσύνης, καθώς και το γεγονός ότι οι ασθενείς πρέπει να αποφασίζουν μαζί με τον γιατρό τους εάν η θεραπεία με τοπιραμάτη πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Επιπλέον, η PRAC συμφώνησε ότι η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με τοπιραμάτη σε παιδιά θηλυκού γένους και σε WCP θα πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της επιληψίας ή της ημικρανίας. Όπως επισημαίνεται από τη SAG-N, η τοπιραμάτη δεν είναι ούτε το φάρμακο πρώτης γραμμής για τις επιληπτικές διαταραχές ούτε η μόνη επιλογή για κάποιο συγκεκριμένο σύνδρομο. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές σε παιδιά θηλυκού γένους και WCP. Για το προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης τοπιραμάτη/φαιντερίνη, η PRAC επιβεβαίωσε την τρέχουσα σύσταση σύμφωνα με την οποία η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιούνται από κλινικό γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Για όλες τις ενδείξεις, η ανάγκη θεραπείας με τοπιραμάτη θα πρέπει να επαναξιολογείται τουλάχιστον σε ετήσια βάση προκειμένου να επιβεβαιώνεται η τήρηση του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης.

Με βάση την επανεξέταση μιας δυνητικά κρίσιμης από κλινική άποψη αλληλεπίδρασης μεταξύ των αντισυλληπτικών που περιέχουν τοπιραμάτη και των συστηματικών ορμονικών αντισυλληπτικών, η

PRAC συνέστησε, ως προληπτικό μέτρο, να συνιστάται στις γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά να χρησιμοποιούν επίσης μέθοδο φραγμού για τη διασφάλιση εξαιρετικά αποτελεσματικής αντισύλληψης. Λόγω της ανάγκης να καλυφθεί τουλάχιστον ένας έμμηνος κύκλος και να διασφαλιστεί η επαρκής εξάλειψη της τοπιραμάτης από τον οργανισμό, η επιτροπή εισηγήθηκε επίσης την επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος όλων των προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη, ώστε να αντικατοπτρίζεται η ανάγκη συνέχισης της αντισύλληψης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στις ενδείξεις που καλύπτουν τη χρήση της τοπιραμάτης σε παιδιά θηλυκού γένους με επιληψία ή ως προφύλαξη της ημικρανίας, τονίζεται περαιτέρω ότι οι συνταγογράφοι πρέπει να διασφαλίζουν ότι ο γονέας/φροντιστής των παιδιών θηλυκού γένους κατανοεί την ανάγκη επικοινωνίας με ειδικό όταν το παιδί βιώσει την εμμηναρχή. Τη στιγμή εκείνη, ο ασθενής και ο γονέας/φροντιστής πρέπει να λαμβάνουν αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με την ενδομήτρια έκθεση στην τοπιραμάτη και σχετικά με την ανάγκη χρήσης εξαιρετικά αποτελεσματικής αντισύλληψης το συντομότερο δυνατό.

Επιπλέον, η επιτροπή έκρινε απαραίτητη την εφαρμογή πρόσθετων μέτρων και εργαλείων ελαχιστοποίησης κινδύνου ως εκπαιδευτικού υλικού για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας υπό τη μορφή οδηγού για επαγγελματίες του τομέα της υγείας, συμπεριλαμβανομένου του εντύπου ενημέρωσης για τους κινδύνους που πρέπει να συμπληρώνεται με τον ασθενή, καθώς και για τους ασθενείς υπό μορφή οδηγού για τους ασθενείς. Τα μέτρα αυτά λαμβάνονται για την αύξηση της ευαισθητοποίησης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την ενδομήτρια έκθεση στην τοπιραμάτη, καθώς και για την ανάδειξη των μέτρων του προγράμματος πρόληψης των κυήσεων με στόχο την ελαχιστοποίηση της έκθεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν τοπιραμάτη.

Η επιτροπή εισηγήθηκε επίσης την τοποθέτηση μιας κάρτας ασθενούς στο εσωτερικό της εξωτερικής συσκευασίας ή την τοποθέτησή της στη μία πλευρά της, καθώς και μια προειδοποίηση στην εξωτερική συσκευασία για την προειδοποίηση της WCP σχετικά με τους κινδύνους εγκυμοσύνης κατά τη χρήση τοπιραμάτης. Η PRAC επεσήμανε ότι η χρήση εικονογράμματος αποτέλεσε αντικείμενο συζήτησης στο πλαίσιο της SAG-N, αλλά δεν επιτεύχθηκε συναίνεση σχετικά με αυτό το πιθανό μέτρο. Η PRAC έκρινε ότι τα οπτικά σύμβολα μπορούν να ερμηνευτούν διαφορετικά μεταξύ των κρατών μελών. Η PRAC επισήμανε επίσης ότι, στο πλαίσιο των αρμοδιοτήτων τους, οι εθνικές αρμόδιες αρχές μπορούν να αποφασίσουν να εφαρμόσουν ένα εικονόγραμμα σε εθνικό επίπεδο, κατά περίπτωση. Επισημάνθηκε επίσης ότι η χρήση σφραγισμένων προειδοποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος μπορεί να αποφασιστεί από τις εθνικές αρμόδιες αρχές σε εθνικό επίπεδο, κατά περίπτωση.

Τέλος, η επιτροπή έκρινε ότι θα πρέπει να ζητηθεί από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) των μονοσυστατικών προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη να εφαρμόσουν πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης υπό τη μορφή μελέτης χρήσης φαρμάκου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, με ιδιαίτερη έμφαση στην πρόληψη κυήσεων και στον περαιτέρω χαρακτηρισμό των προτύπων συνταγογράφησης για την τοπιραμάτη στους πληθυσμούς-στόχους για την πρόληψη της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, οι ΚΑΚ των μονοσυστατικών προϊόντων τοπιραμάτης θα πρέπει να διενεργούν έρευνες μεταξύ των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των ασθενών, προκειμένου να αξιολογούν τις γνώσεις και τη συμπεριφορά τους, κατά περίπτωση, όσον αφορά τους κινδύνους από τη χρήση της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης και τα μέτρα που εφαρμόζονται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης, καθώς και την παραλαβή/χρήση εκπαιδευτικού υλικού στο πλαίσιο του προγράμματος πρόληψης της εγκυμοσύνης. Τα πρωτόκολλα για τη μελέτη και τις έρευνες για τη χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να υποβάλλονται στην PRAC σύμφωνα με το άρθρο 107ιδ παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK και με βάση τα συμφωνηθέντα χρονοδιαγράμματα.

Συμφωνήθηκε επίσης η άμεση ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, σε συνδυασμό με ένα σχέδιο επικοινωνίας, για την ενημέρωση των σχετικών επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά για τις νέες συστάσεις και τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που συμφωνήθηκαν όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Με βάση τα ανωτέρω, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων των πληροφοριών του προϊόντος, των συμφωνηθέντων όρων για τις άδειες κυκλοφορίας, κατά περίπτωση, καθώς και άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC εξέτασε τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK που προκύπτει από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα προϊόντα που περιέχουν τοπιραμάτη.
- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης σε σχέση με τον κίνδυνο των NDD και επανεξέτασε περαιτέρω τα νέα συναφή δεδομένα για τον γνωστό κίνδυνο των MCM. Στα στοιχεία αυτά περιλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν γραπτώς από τους ΚΑΚ, η πρόσθετη διαθέσιμη βιβλιογραφία και η έκβαση της διαβούλευσης με τη SAG-N.
- Η PRAC επιβεβαίωσε την τρέχουσα γνώση ότι τα MCM και οι περιορισμοί στην ανάπτυξη του εμβρύου είναι προσδιορισμένοι κίνδυνοι.
- Η PRAC έλαβε υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NDD, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών ASD, ID ή ADHD, σε παιδιά μητέρων με επιληψία που εκτέθηκαν στην τοπιραμάτη in utero, κατά το δυνατόν, σε σύγκριση με παιδιά από μητέρες με επιληψία που δεν εκτέθηκαν σε ΑΕΦ. Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατό να εξαχθεί τελικό συμπέρασμα στο παρόν στάδιο, διότι τα διαθέσιμα δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με το θέμα αυτό δείχνουν ασυνεπή αποτελέσματα. Συνεπώς, οι NDD θα πρέπει να θεωρούνται σημαντικός δυνητικός κίνδυνος για τη χρήση της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Λαμβάνοντας υπόψη τον νέο δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης NDD, σε συνδυασμό με τους γνωστούς κινδύνους MCM και τους περιορισμούς στην ανάπτυξη του εμβρύου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη να εφαρμοστούν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου με τη μορφή προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης για τη μείωση της ενδομήτριας έκθεσης στην τοπιραμάτη.

Ενώ η PRAC επιβεβαίωσε τις αντενδείξεις κατά την κύηση και τη μη χρήση υψηλής αποτελεσματικότητας αντισύλληψης στις ενδείξεις της ημικρανίας και της θεραπείας του υπερβολικού βάρους, η επιτροπή συνέστησε επίσης την εφαρμογή αντενδείξεων στην ένδειξη της επιληψίας. Όσον αφορά την επιληψία, η PRAC συμφώνησε επίσης ότι η αντένδειξη για την εγκυμοσύνη είναι εφαρμόσιμη εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη. Ωστόσο, για την τελευταία ομάδα περιλαμβάνεται εξαίρεση για τις γυναίκες για τις οποίες δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική λύση, αλλά οι οποίες σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες και είναι πλήρως ενημερωμένες σχετικά με τους κινδύνους που ενέχει η λήψη τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης.

- Η PRAC συνέστησε επίσης πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, τα οποία περιλαμβάνουν κάρτα ασθενούς και εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, συμπεριλαμβανομένου ενός εντύπου ευαισθητοποίησης σχετικά με τους κινδύνους, καθώς και για τους ασθενείς. Επίσης, προστέθηκε προειδοποίηση στην εξωτερική συσκευασία.

- Η PRAC ζήτησε από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη ως μονοσυστατικό να διεξαγάγουν μετεγκριτικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων που εφαρμόστηκαν και να αξιολογήσουν το επίπεδο γνώσεων των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους και τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόστηκαν ως αποτέλεσμα της εν λόγω επανεξέτασης.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη παραμένει θετική υπό την επιφύλαξη των συμφωνηθέντων όρων των αδειών κυκλοφορίας, των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος και των άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως περιγράφονται ανωτέρω.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη.

Η PRAC συμφώνησε επίσης σχετικά με το περιεχόμενο της άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας, καθώς και με το σχέδιο επικοινωνίας για τη διανομή της.

Η θέση της CMDh

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Για λόγους σαφήνειας, τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου αναφέρονται χωριστά στην προϋπόθεση της απαίτησης του ΣΔΚ.

Γενικό συμπέρασμα

Κατά συνέπεια, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν τοπιραμάτη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος και των όρων που περιγράφονται παραπάνω.

Συνεπώς, η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τοπιραμάτη.