

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Topiramat pripada farmakoterapijskoj skupini antiepileptika s oznakom sustava anatomske-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikacije: N03AX11). Topiramat je antiepileptički lijek (engl. *anti-epileptic drug* – AED) koji blokira naponom kontrolirane natrijeve kanale, smanjuje depolarizaciju membrane putem amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionske kiseline (AMPA) / podtipova kainata receptora glutamata, pojačava aktivnost receptora gama-aminomaslachne kiseline (GABA)(A) i slab je inhibitor ugljične anhidraze. Točan mehanizam djelovanja nije poznat.

Topiramat je prvi put odobren u srpnju 1995. u Ujedinjenoj Kraljevini. Lijekovi koji sadrže topiramat kao monokomponentu trenutačno su odobreni u svim državama članicama Europske unije (EU) / Europskog gospodarskog prostora (EGP). Topiramat kao monokomponenta indiciran je u liječenju napadaja i kao profilaksa za migrenu. U lipnju 2021. odobren je kombinirani lijek s fiksnom dozom koji sadrži topiramat/fentermin putem decentraliziranog postupka (SE/H/1963/001-004/DC) u Danskoj, Finskoj, Islandu, Norveškoj, Poljskoj i Švedskoj za liječenje pretilosti i prekomjerne težine pod određenim uvjetima.

Pouzdanost je potvrđeno da je topiramat teratogen u miševa, štakora, kunića i ljudi. U ljudi topiramat prolazi kroz posteljicu, a slične koncentracije pronađene su u pupčanoj vrpici i majčinoj krvi. Nadalje, poznato je da klinički podaci iz registara trudnoća pokazuju da dojenčad izložena monoterapiji topiramatom ima trostruko veći rizik od urođenih malformacija, uključujući rascjep usne i nepca, hipospadiju i mikrocefaliju, što je već navedeno u informacijama o lijeku. Informacije o lijeku za lijekove koji sadrže topiramat kao monokomponentu već su sadržavale informacije o tim rizicima i opisane su brojne mjere za smanjenje izloženosti trudnica. Za lijek koji sadrži kombinaciju topiramat/fentermin, osim informacija o lijeku postoji i edukacijski materijal za zdravstvene radnike i za bolesnike, u kojem je naveden rizik od ozbiljnih štetnih ishoda pri porodu nakon izlaganja topiramatu *in utero*, te mjere minimizacije rizika. Nadalje, provedeno je ispitivanje potrošnje lijeka kako bi se razmotrila učinkovitost mjera minimizacije rizika s ciljem izbjegavanja upotrebe lijeka tijekom trudnoće.

Farmakoepidemiološko ispitivanje koje su 2022. proveli Bjørk i dr.¹ objavljeno je u literaturi o neurološkim razvojnim poremećajima povezanim s izloženošću nekolicini AED-ova *in utero* na temelju podataka iz registara nordijskih zemalja koji su prikupljeni između 1996. i 2017. Ispitivanje je obuhvatilo 4,5 milijuna parova majki i djece, uključujući gotovo 25 000 djece koja su bila izložena *in utero* barem jednom AED-u i praćena u prosjeku do svoje osme godine života. Rezultati ispitivanja upućivali su na povećan rizik od poremećaja iz autističnog spektra (engl. *autism spectrum disorder* – ASD) i intelektualnih teškoća (engl. *intellectual disability* – ID) u djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale topiramat.

Na temelju rezultata ispitivanja koje su 2022. proveli Bjørk i dr., Francuska (ANSM) je u lipnju 2022. pokrenula postupak praćenja signala na europskoj razini radi procjene rizika od neuroloških razvojnih poremećaja zbog izloženosti topiramatu *in utero*. Nakon početne ocjene PRAC-a, smatralo se da je potrebna temeljita procjena potencijalnog rizika od neuroloških razvojnih poremećaja. Francuska (ANSM) je 22. kolovoza 2022. pokrenula postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka o farmakovigilanciji i zatražila od PRAC-a da procijeni utjecaj prethodno navedenih razloga za zabrinutost, uzimajući u obzir poznati rizik od velikih urođenih malformacija, na omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže topiramat kada se primjenjuju u trudnica i žena reproduktivne dobi u svim terapijskim indikacijama te da izda preporuku o tome treba li odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova zadržati, izmijeniti, privremeno povući ili ukinuti.

¹ Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al., „Association of prenatal exposure to antiseizure medicines with risk of autism and intellectual disability”, *JAMA Neurol.* 2022., 79(7):672-681. Objavljeno na internetu 31. svibnja 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

PRAC je donio preporuku 31. kolovoza 2023., a CMDh ju je zatim razmotrio u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

PRAC je smatrao da podatci pregledani u kontekstu ovog postupka upućivanja ne dovode u pitanje djelotvornost lijekova koji sadrže topiramat jer nisu dostavljeni novi podatci na temelju kojih bi bila potrebna izmjena već utvrđene koristi lijekova u njihovim odobrenim indikacijama.

S obzirom na rizike, PRAC je pregledao sve podatke dostavljene tijekom ovog postupka u vezi s neurološkim razvojnim poremećajima i, uz to, pregledao nove relevantne podatke o poznatom riziku od velikih urođenih malformacija. Ti su podatci uključivali odgovore koje su u pisanom obliku dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, dodatnu dostupnu literaturu i ishod savjetovanja sa Znanstvenom savjetodavnom skupinom za neurologiju (SAG-N).

U pogledu neuroloških razvojnih poremećaja, Odbor je razmotrio tri farmakoepidemiološka ispitivanja od velike važnosti za procjenu tog potencijalnog rizika jer su ta ispitivanja provedena na korisnim izvorima podataka, bila su odgovarajuće strukturirana i dobro provedena.

Ispitivanje koje su 2022. proveli Bjørk i dr. provedeno je u pouzdanim nacionalnim registrima zdravstvene skrbi temeljenima na populaciji iz pet nordijskih zemalja, koje imaju slične zdravstvene kontekste i strukture zdravstvenih podataka. Kad je riječ o topiramatu, zabilježena je veća prevalencija neuroloških razvojnih poremećaja u djece čije su majke bolovale od epilepsije i koja su bila izložena topiramatu tijekom trudnoće u usporedbi s djecom čije su majke imale epilepsiju, ali nisu uzimale taj lijek. Dodatni pregled dostupnih podataka upućivao je na to da je znatan dio povećane pojave ishoda u obliku neuroloških razvojnih poremećaja povezan sa snažnim selekcijskim mehanizmima koji stoje iza niskog udjela izloženosti topiramatu za vrijeme trudnoće iako se smatra da je moguća uzročna uloga topiramata za razvoj neuroloških razvojnih poremećaja nakon prenatalne izloženosti. Međutim, nije bilo moguće utvrditi koji je udio procijenjenog relativnog rizika stvarno uzrokovan topiramatom, a koji je udio posljedica postojećih osobina bolesnika i/ili svojstava bolesti, te su stoga dokazi, gledajući u cjelini, i dalje slabi.

Ispitivanje koje su 2023. proveli Dreier i dr. provedeno je u osnovi na istom skupu podataka kao i ispitivanje koje su 2022. proveli Bjørk i dr., no bilo je usmjereno samo na majke s epilepsijom. U tom je ispitivanju primijećena povećana pojava poremećaja hiperaktivnosti s deficitom pažnje (engl. *attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD) u djece koja su *in utero* bila izložena topiramatu u usporedbi s majkama/djecom koja nisu bila izložena AED-u. Nadalje, u ovom su ispitivanju zabilježene i povećane vrijednosti procjene za ASD i ID iako one nisu statistički značajne. Ukupno gledajući, ispitivanja koja su Bjørk i dr. proveli 2022. te Dreier i dr. 2023. upućuju na dva do tri puta veću prevalenciju ASD-a, ID-a ili ADHD-a u gotovo 300 djece čije su majke bolovale od epilepsije i koja su *in utero* bila izložena topiramatu, u usporedbi s djecom čije su majke bolovale od epilepsije, ali nisu bile izložene AED-u. Slično ispitivanju koje su Bjørk i dr. proveli 2022., ni u ovom ispitivanju nije razjašnjeno u kojoj je mjeri povećani rizik od neuroloških razvojnih poremećaja uzrokovan izloženošću topiramatu ili drugim čimbenicima rizika koji su prevladavali u majki izloženih topiramatu. Međutim, PRAC je smatrao da su ti podatci dovoljno uvjerljivi da se navedu u informacijama o lijeku.

Ispitivanje koje su Hernandez-Diaz i dr. proveli 2022.³ bilo je kohortno ispitivanje među trudnicama i njihovom djecom, a provedeno je u bazama podataka SAD-a o korištenju usluga zdravstvene skrbi.

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. Objavljeno na internetu 17. travnja 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Objavljeno na internetu prije tiska. PMID: 37067807

³ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., „Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neuro developmental Disorders in Children”. (2022), In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Danska, 26. – 28. kolovoza 2022. Pharmaepidemiol Drug Saf, 2022.; 31 Suppl 2:3 – 678, abstract 47

Ukupno je utvrđeno 2469 slučajeva izloženosti topiramatu tijekom trudnoće, a među njima se 1030 trudnoća odnosilo na majke koje su imale epilepsiju. U tom su ispitivanju analizirani i podatci za lamotrigin i valproat. Izloženost lamotriginu od posebne je važnosti za rješavanje pitanja indikacije kao zbunjujućeg faktora jer se ta tvar u velikoj mjeri smatra sigurnom za fetus u razvoju. Te su analize obuhvaćale 7130 slučajeva izloženosti lamotriginu tijekom trudnoće, od kojih je 3134 bilo u majki koje su imale epilepsiju. Povećani rizik od neuroloških razvojnih poremećaja, koji je uočen u djece trudnica izloženih valproatu, može potkrijepiti analize osjetljivosti testa s dobro utvrđenim povećanim rizikom od neuroloških razvojnih poremećaja. U slučaju valproata opažena su očekivana povećanja omjera hazarda (engl. *hazard ratio* – HR) za ishode u obliku neuroloških razvojnih poremećaja. Međutim, u tom ispitivanju nisu utvrđeni povećani HR-ovi za neurološke razvojne ishode u djece žena s epilepsijom koja su bila izložena topiramatu ili lamotriginu *in utero*. To upućuje na zaključak da su drugi čimbenici, osim izloženosti topiramatu, barem djelomično odgovorni za povećanu pojavu neuroloških razvojnih ishoda kada se djeca izložena topiramatu *in utero* uspoređuju s djecom iz opće populacije koja nisu bila izložena. PRAC je smatrao da je to ispitivanje od posebne važnosti u ovom postupku s obzirom na to da je njime bio obuhvaćen velik broj trudnica izloženih topiramatu, da je bilo odgovarajuće strukturirano, da su djeca praćena u relevantnom razdoblju duljem od osam godina, da je sadržavalo znatan udio relevantnih događaja i da je odgovarajuća pozornost posvećena kontroli pristranosti.

Ukupno gledajući, iako se nije mogao donijeti nikakav čvrst zaključak o riziku od neuroloških razvojnih poremećaja s obzirom na nedosljednost trenutačno dostupnih podataka, PRAC je zaključio da bi se neurološki razvojni poremećaji trebali smatrati važnim potencijalnim rizikom za primjenu topiramata tijekom trudnoće te da bi se podatci iz tih triju opservacijskih ispitivanja trebali iznijeti u informacijama o lijeku za sve lijekove koji sadrže topiramat.

Urođene malformacije i ograničenja rasta fetusa predstavljaju pouzdano utvrđene rizike nakon izlaganja topiramatu *in utero* te su već navedeni u informacijama o lijeku za sve lijekove koji sadrže topiramat. Dodatni dokazi iz ispitivanja koja su Cohen i dr. proveli 2023.⁴ te Hernandez-Diaz 2017.⁵ također potvrđuju rizike od ozbiljnih štetnih ishoda pri rođenju nakon izloženosti topiramatu i dodatno razjašnjavaju razmjere tih rizika. Dostupni podatci pokazuju sljedeće: u žena koje su uzimale topiramat za vrijeme trudnoće, 4 do 9 na svakih 100 djece imalo je uređene mane, u usporedbi s 1 do 3 na svakih 100 djece u žena koje nisu primale takvu terapiju. Nadalje, otprilike 18 od 100 djece bilo je pri rođenju manje rastom i imalo je težinu manju od očekivane ako su majke tijekom trudnoće uzimale topiramat, u usporedbi s 5 na svakih 100 djece čije majke nisu imale epilepsiju i nisu uzimale antiepileptičke lijekove. PRAC je smatrao da bi te rezultate trebalo iznijeti u informacijama o lijeku za sve lijekove koji sadrže topiramat.

Kad je riječ o mjerama minimizacije rizika u vezi s tim rizicima, PRAC je potvrdio mjere koje su već na snazi i preporučio navođenje dodatnih kontraindikacija. Uz to, Odbor je postigao dogovor o uvođenju dodatnih mjera i alata za minimizaciju rizika u obliku programa za sprječavanje trudnoće. U informacijama o lijeku proveden je niz izmjena u formulacijama tih mjera kako bi bile što jasnije.

Stoga je PRAC potvrdio kontraindikacije u trudnoći kada se topiramat koristi kao profilaksa za migrenu ili za liječenje pretilosti ili prekomjerne tjelesne težine. Nadalje, za sve indikacije već su navedeni savjeti o testiranju na trudnoću prije primjene lijeka u žena reproduktivne dobi te o potrebi primjene visokoučinkovite kontracepcijske metode. Navedene su i izjave o potrebi potpune obaviještenosti žena o rizicima povezanim s uzimanjem topiramata za vrijeme trudnoće.

⁴ Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE i dr., „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 early delivery in pregnant women on anti-epileptic drugs, North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register, *Ann Neurol*, 2017 Sept;82 (3):457 – 465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694

Osim toga, Odbor je preporučio navođenje kontraindikacija u indikaciji epilepsije. Iako skupina SAG-N nije smatrala da postoji dovoljno dostupnih dokaza kojima bi se potkrijepila kontraindikacija o primjeni topiramata za vrijeme trudnoće i u žena reproduktivne dobi za liječenje epilepsije, PRAC je smatrao da je kontraindikacija u trudnoći opravdana osim u slučajevima kad ne postoji odgovarajuće alternativno liječenje, kao i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoučinkovitu kontracepciju. PRAC je za potonju skupinu pristao uvesti iznimku za žene za koje ne postoji odgovarajuća alternativa, ali koje planiraju trudnoću i koje su u potpunosti obaviještene o rizicima uzimanja topiramata tijekom trudnoće. To je u skladu sa stajalištem skupine SAG-N.

U indikaciji epilepsije PRAC je također potvrdio postojeće savjete za razmatranje alternativnih terapijskih mogućnosti u liječenju žena reproduktivne dobi te informacije o rizicima nekontrolirane epilepsije za trudnoću. PRAC je potvrdio trenutačne savjete, odnosno potrebu da se žene koje planiraju trudnoću prije začeća savjetuju s liječnikom kako bi se preispitalo liječenje topiratomom i razmotrile druge terapijske opcije, kao i potrebu da bolesnice odmah obavijeste svojeg liječnika u slučaju trudnoće te da, zajedno sa svojim liječnikom, donesu odluku o tome treba li liječenje topiratomom nastaviti tijekom trudnoće.

Nadalje, PRAC se složio da liječenje ženske djece i žena reproduktivne dobi topiratomom treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju epilepsije ili migrene. Kako je istaknula skupina SAG-N, topiramat nije lijek prve linije za liječenje epileptičkih poremećaja ni jedina opcija za bilo koji specifični sindrom. Stoga je potrebno razmotriti alternativne terapijske mogućnosti u ženske djece i žena reproduktivne dobi. Za lijek s fiksnom dozom koji sadrži kombinaciju topiramat/fentermin PRAC je potvrdio trenutačnu preporuku da liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju pretilosti. U svim indikacijama potrebno je najmanje jednom godišnje preispitati potrebu za liječenjem topiratomom kako bi se potvrdilo da se poštuje program sprječavanja trudnoće.

Na temelju preispitivanja potencijalno klinički relevantne interakcije topiramata i sistemskih hormonskih kontraceptiva, PRAC je preporučio kao mjeru opreza da se ženama koje koriste sistemske hormonske kontraceptive treba savjetovati da upotrebljavaju i mehaničku metodu kontracepcije kako bi se zajamčila visokoučinkovita kontracepcija. Zbog potrebe da se pokrije barem jedan menstruacijski ciklus te da se osigura uklanjanje topiramata iz tijela na odgovarajući način, Odbor je također preporučio ažuriranje informacija o lijeku za sve lijekove koji sadrže topiramat na način da se navede potreba za nastavkom kontracepcije najmanje četiri tjedna nakon prekida liječenja.

U indikacijama koje obuhvaćaju primjenu topiramata u ženske djece koja boluju od epilepsije ili kao profilakse za migrenu nadalje se naglašava da liječnici koji propisuju lijek moraju zajamčiti da roditelj(i)/njegovatelj(i) ženske djece razumiju potrebu savjetovanja sa stručnjakom nakon što djevojčica dobije prvu menstruaciju. U tom bi trenutku bolesnicama i njihovim roditeljima/njegovateljima trebalo pružiti cjelovite informacije o rizicima od izloženosti topiratomu *in utero* i o potrebi primjene visokoučinkovite kontracepcije čim to bude potrebno.

Nadalje, Odbor je smatrao da je potrebno uvesti dodatne mjere i alate za minimizaciju rizika, odnosno edukacijske materijale za zdravstvene radnike, i to u obliku vodiča za zdravstvene radnike koji sadržava i obrazac za podizanje svijesti o riziku koji se treba ispuniti zajedno s bolesnikom, te za bolesnike u obliku vodiča za bolesnike. Te su mjere uvedene kako bi se podigla svijest zdravstvenih radnika i bolesnika o rizicima od štetnih posljedica nakon izlaganja topiratomu *in utero* te kako bi se naglasile mjere programa sprječavanja trudnoće čiji je cilj smanjiti izloženost lijekovima koji sadrže topiramat za vrijeme trudnoće.

Odbor je također preporučio da se kartica za bolesnike umetne u vanjsko pakiranje ili pričvrsti na jednu stranu vanjskog pakiranja, te da se na vanjsko pakiranje stavi upozorenje za žene reproduktivne dobi o rizičnosti trudnoće tijekom primjene topiramata. PRAC je napomenuo da se na sastanku skupine SAG-N raspravljalo o uporabi piktograma, ali da nije postignut konsenzus o toj eventualnoj

mjeri. PRAC je smatrao da se vizualni simboli mogu različito tumačiti u državama članicama. PRAC je nadalje napomenuo da, u okviru svoje nadležnosti, nacionalna nadležna tijela mogu odlučiti primjenjivati piktogram na nacionalnoj razini ako to smatraju bitnim. Također je istaknuto da nacionalna nadležna tijela mogu, prema potrebi, odlučiti o primjeni uokvirenih upozorenja u informacijama o lijeku na nacionalnoj razini.

Konačno, Odbor je smatrao da bi se od nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže topiramat kao monokomponentu trebalo zatražiti da provedu dodatne farmakovigilancijske aktivnosti u obliku ispitivanja potrošnje lijeka kako bi se ocijenila učinkovitost provedenih mjera minimizacije rizika, s posebnim naglaskom na sprječavanju trudnoće i dodatnom opisu obrazaca propisivanja topiramata u ciljnim populacijama s obzirom na sprječavanje trudnoće. Nadalje, nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže topiramat kao monokomponentu trebaju provesti ankete među zdravstvenim radnicima i bolesnicima radi procjene njihova znanja i ponašanja s obzirom na rizike od primjene topiramata tijekom trudnoće i provedene mjere za sprječavanje trudnoće te primitak/upotrebu edukacijskih materijala u okviru programa sprječavanja trudnoće. Protokole za ispitivanje potrošnje lijeka i ankete potrebno je dostaviti PRAC-u u skladu s člankom 107.n stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ prema dogovorenom vremenskom rasporedu.

Utvrđen je i tekst pisma zdravstvenim radnicima, zajedno s komunikacijskim planom, kako bi se relevantne zdravstvene radnike upoznalo s novim dogovorenim preporukama i mjerama minimizacije rizika, kako su prethodno opisane.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor je smatrao da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže topiramat ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene, da se primijene dogovoreni uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet i druge mjere minimizacije rizika.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak iz članka 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka o lijekovima koji sadrže topiramat.
- PRAC je pregledao sve podatke dostavljene tijekom tog pregleda u vezi s rizikom od neuroloških razvojnih poremećaja te je, uz to, pregledao nove relevantne podatke o poznatom riziku od velikih urođenih malformacija. Ti su podatci uključivali odgovore koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavili u pisanom obliku, dodatnu dostupnu literaturu i ishod savjetovanja sa skupinom SAG-N.
- PRAC je potvrdio trenutačnu spoznaju da velike urođene malformacije i ograničenja rasta fetusa predstavljaju utvrđene rizike.
- PRAC je smatrao da je u djece čije majke imaju epilepsiju i koja su bila izložena topiramatu *in utero* moguć povećani rizik od neuroloških razvojnih poremećaja, uključujući ASD, ID ili ADHD, u usporedbi s djecom čije majke imaju epilepsiju ali koja nisu bila izložena AED-u. Međutim, u ovoj fazi nije bilo moguće donijeti konačni zaključak jer dostupni podatci iz epidemioloških ispitivanja o tom pitanju upućuju na nedosljednost rezultata. Stoga bi neurološke razvojne poremećaje trebalo smatrati važnim potencijalnim rizikom od primjene topiramata tijekom trudnoće.
- S obzirom na novi potencijalni rizik od neuroloških razvojnih poremećaja, zajedno s poznatim rizicima od velikih urođenih malformacija i ograničenja rasta fetusa, PRAC je zaključio da postoji potreba za uvođenjem dodatnih mjera minimizacije rizika u obliku programa sprječavanja trudnoće kako bi se smanjila izloženost topiramatu *in utero*.

Iako je PRAC potvrdio kontraindikacije u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoučinkovitu kontracepciju u indikacijama migrene i liječenja prekomjerne tjelesne težine, Odbor je preporučio uvođenje kontraindikacija i u indikaciji epilepsije. Kad je riječ o epilepsiji, PRAC se također složio s time da se primjenjuje kontraindikacija u trudnoći, osim u slučajevima u kojima ne postoji odgovarajuće alternativno liječenje, kao i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoučinkovitu kontracepciju. Međutim, za potonju skupinu uključena je iznimka za žene za koje ne postoji odgovarajuća alternativa, ali koje planiraju trudnoću i koje su u potpunosti upoznate s rizicima povezanim s uzimanjem topiramata tijekom trudnoće.

- PRAC je također preporučio dodatne mjere minimizacije rizika koje se sastoje od kartice za bolesnike te edukacijskih materijala za zdravstvene radnike koji uključuju i obrazac za podizanje svijesti o rizicima, kao i edukacijskih materijala za bolesnike. Dodano je i upozorenje na vanjskom pakiranju.
- PRAC je zatražio od nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže topiramat kao monokomponentu da provedu ispitivanja nakon izdavanja odobrenja kako bi se procijenila učinkovitost uvedenih mjera te razina informiranosti zdravstvenih radnika i bolesnika o rizicima i mjerama minimizacije rizika koje su uvedene kao rezultat tog postupka.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor je smatrao da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže topiramat ostaje povoljan pod dogovorenim uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i pod uvjetom da se provedu dogovorene izmjene informacija o lijeku i druge mjere minimizacije rizika, kako je prethodno opisano.

Slijedom toga, Odbor je preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže topiramat.

PRAC je također postigao dogovor o sadržaju pisma zdravstvenim radnicima, zajedno s komunikacijskim planom za njegovu distribuciju.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Radi jasnoće dodatne mjere minimizacije rizika navedene su pojedinačno u uvjetu o obvezi provođenja plana upravljanja rizicima.

Opći zaključak

Slijedom navedenog, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže topiramat i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i pod prethodno opisanim uvjetima.

CMDh stoga preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže topiramat.