

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A topiramát az antiepileptikumok farmakoterápiás csoportjába tartozik (anatómiai, gyógyászati és kémiai (ATC) osztályozási rendszer kódja: N03AX11). A topiramát egy antiepileptikum (AED), amely gátolja a feszültségfüggő nátriumcsatornákat, csökkenti a glutamát-receptorok amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolepropionsav (AMPA)/kainát altípusai révén kialakuló membrándepolarizációt, fokozza a gamma-aminobutirinsav (GABA)(A) receptor aktivitását, és a karboanhidráz enzim gyenge inhibitora. A pontos hatásmechanizmus nem ismert.

A topiramátot először 1995 júliusában engedélyezték az Egyesült Királyságban. Topiramátot monokomponensként tartalmazó gyógyszerek jelenleg az Európai Unió (EU)/az Európai Gazdasági Térség (EGT) valamennyi tagállamában engedélyezettek. A topiramát monokomponensként a rohamok kezelésében és migrén-profilaxisként javallott. 2021 júniusában decentralizált eljárás (SE/H/1963/001-004/DC) keretében egy topiramátot/fentermint tartalmazó, fix dózisú kombinált készítményt engedélyeztek Dániában, Finnországban, Izlandon, Lengyelországban, Norvégiában és Svédországban az elhízás és a túlsúly bizonyos feltételek mellett történő kezelésére.

Jól megalapozott tény, hogy a topiramát teratogén hatású egerek, patkányok, nyulak és emberek esetében is. Embereknél a topiramát átjut a placentán, és hasonló koncentrációkat találtak a köldökzsinórban és az anya vérében. Ismert továbbá, hogy a terhességi nyilvántartásokból származó klinikai adatok azt jelzik, hogy a topiramát monoterápiának kitett csecsemőknél a veleszületett rendellenességek – beleértve az ajak- és a szájpadhasadékokat, a hypospadiast és a mikrokefáliát – kockázata 3-szor nagyobb, amit már a kísérőiratok is jeleztek. A topiramát monokomponensű készítmények kísérőiratai már tartalmaztak információkat ezekről a kockázatokról, továbbá több intézkedést is megfogalmaztak a várandós nők expozíciójának csökkentésére vonatkozóan. A topiramát/fentermin kombinált készítmény esetében a kísérőiratokon kívül az egészségügyi szakembereknek és a betegeknek szóló oktatóanyag is rendelkezésre áll, amely tartalmazza az in utero topiramát-expozíciót követő súlyos nemkívánatos születési kimenetelek kockázatát, valamint a kockázatminimalizálásra irányuló intézkedéseket. Továbbá készült egy gyógyszerhasználati esettanulmány is, amely a terhesség alatti alkalmazás elkerülésére irányuló kockázatminimalizáló intézkedések eredményességét vizsgálja.

2022-ben közzétették a szakirodalomban Bjørk és tsai 2022-es¹, több antiepileptikumnak való in utero expozícióhoz társuló idegrendszeri fejlődési rendellenességekre vonatkozó farmakoepidemiológiai vizsgálatát, amely a skandináv országok nyilvántartásainak 1996 és 2017 között gyűjtött adatai alapján készült. A vizsgálatban 4,5 millió anya-gyermek páros vett részt, köztük közel 25 000, in utero legalább egy antiepileptikum expozíciójának kitett gyermek, akiket átlagosan nyolcéves korukig követtek nyomon. A vizsgálati eredmények arra utaltak, hogy az autizmus spektrumzavar (ASD) és az értelmi fogyatékoság fokozott kockázata áll fenn olyan gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt topiramátot alkalmazott.

A Bjørk és munkatársai által 2022 júniusában elvégzett vizsgálat eredményei alapján Franciaország (ANSM) 2022 júniusában európai szintű szignál eljárást indított az idegrendszeri fejlődési rendellenességek topiramátnak való in utero expozíció miatti kockázatának értékelésére. A PRAC által elvégzett kezdeti értékelést követően indokoltnak tartották az idegrendszeri fejlődési rendellenességek potenciális kockázatának alapos értékelését. 2022. augusztus 22-én Franciaország (ANSM) a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot a fenti aggályok hatásainak értékelésére, figyelembe véve a súlyos veleszületett rendellenességeknek a topiramát-tartalmú készítmények előny-kockázat profiljára gyakorolt, ismert

¹Bjørk MH, ZOEGA H, Leinonen MK, et al., „Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disabilities” (A prenatális antiepileptikum-expozíció és az autizmus, valamint az értelmi fogyatékoság kockázata közötti összefüggés), JAMA Neurol. 2022, 79(7):672–681. o. Közzétéve online, 2022. május 31., doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

kockázatát a várandós és fogamzóképes nők esetében minden terápiás javallatban, és adjon ki ajánlást arra vonatkozóan, hogy ezen készítmények forgalombahozatali engedélyeit fenn kell-e tartani, módosítani kell-e, fel kell-e függeszteni vagy vissza kell-e vonni.

2023. augusztus 31-én a PRAC ajánlást fogadott el, amelyet azután a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A PRAC úgy vélte, hogy a jelen betérjesztési (referral) eljárás keretében áttekintett adatok nem kérdőjelezték meg a topiramát-tartalmú készítmények hatásosságát, mivel nem bocsátottak rendelkezésre olyan új adatokat, amelyek alapján meg kellene változtatni a gyógyszerek már megállapított előnyös hatását a megfelelő jóváhagyott javallatokban.

A kockázatokat illetően a PRAC áttekintette a jelen felülvizsgálat során az idegrendszeri fejlődési rendellenességekkel kapcsolatosan benyújtott összes adatot, valamint megvizsgálta a súlyos veleszületett rendellenességek ismert kockázatára vonatkozó új, releváns adatokat. Ezek az adatok magukban foglalták a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által írásban benyújtott válaszokat, a további rendelkezésre álló szakirodalmat, valamint a neurológiai tudományos tanácsadó csoporttal (SAG-N) folytatott konzultáció eredményét.

Az idegrendszeri fejlődési rendellenességeket illetően a bizottság három olyan farmakoepidemiológiai vizsgálatot tekintett át, amelyek nagy jelentőséggel bírnak a potenciális kockázat értékelése szempontjából, mivel ezek a vizsgálatok hasznos adatforrások alapján készültek, megfelelő volt a kialakításuk, és megfelelően végezték őket.

Bjørk és tsai a 2022. évi vizsgálatukat az öt skandináv ország jól megalapozott nemzeti népességalapú egészségügyi nyilvántartásainak alapján készítették, mely országok hasonló egészségügyi körülményekkel és egészségügyi adat-struktúrákkal rendelkeznek. A topiramát esetében az idegrendszeri fejlődési rendellenességi kimenetek prevalenciája magasabb volt az epilepsziában szenvedő olyan anyák gyermekeinél, akik a terhesség alatt topiramát-expozíciónak voltak kitéve, mint az epilepsziában szenvedő, de expozíciónak nem kitétt anyák gyermekeinél. A rendelkezésre álló adatok további áttekintése arra utalt, hogy az idegrendszeri fejlődési rendellenességi kimenetek ezen megnövekedett előfordulási gyakoriságának jelentős része a terhesség alatti topiramát-expozíciók alacsony aránya mögött húzódó erős kiválasztási mechanizmusokhoz kapcsolódik, bár lehetségesnek tekinthető, hogy a topiramát ok-okozati szerepet játszik az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kialakulásában prenatális expozíciót követően. Nem lehetett azonban megállapítani, hogy a becsült relatív kockázat mekkora hányada tulajdonítható ténylegesen a topiramátnak vagy a beteg és/vagy a betegség mögöttes jellemzőinek, így a bizonyítékok összességében továbbra is gyengék.

Dreier és tsai 2023-as vizsgálatát² lényegében ugyanazon adatkészlet alapján végezték, mint Bjørk és tsai 2022-es vizsgálatát, azonban csak az epilepsziában szenvedő anyákra összpontosítva. Ebben a vizsgálatban az in utero topiramát-expozíciónak kitétt gyermekeknél a figyelemhiányos hiperaktivitászavar (ADHD) fokozott előfordulását figyelték meg az antiepileptikum-expozíciónak ki nem tett anyákkal/gyermekekkel összehasonlítva. Továbbá ebben a vizsgálatban az ASD és az értelmi fogyatékoság vonatkozásában magasabb becsült értékeket is tapasztaltak, bár ezek nem voltak statisztikailag szignifikánsak. Összességükben a Bjørk és tsai., 2022 és a Dreier és tsai., 2023 vizsgálatok az ASD, az értelmi fogyatékoság, illetve az ADHD 2–3-szor nagyobb prevalenciájára utalnak az epilepsziában szenvedő anyák közel 300, in utero topiramát-expozíciónak kitétt gyermekénél, az epilepsziában szenvedő anyák antiepileptikumnak nem kitétt gyermekeivel

²Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., „Prenatal exposure to Antiepileptic Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Disorders” (Prenatális antiepileptikum-expozíció és a gyermek- és serdülőkorban jelentkező rendellenességek incidenciája), JAMA Neurol. Közzétéve online, 2023. április 17., doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online elérhető a nyomtatott kiadvány megjelenése előtt. PMID: 37067807

összehasonlítva. A Bjørk és tsai., 2022 vizsgálatához hasonlóan e vizsgálat esetében sem egyértelmű, hogy az idegrendszeri fejlődési rendellenességek nagyobb kockázatát milyen mértékben okozza a topiramát-expozíció vagy a topiramátnak kitett anyáknál gyakrabban előforduló egyéb kockázati tényezők. Ennek ellenére a PRAC úgy vélte, hogy ezek az adatok kellően megalapozottak ahhoz, hogy e kockázatokat feltüntessék a kísérőiratokban.

Hernandez-Diaz és tsai 2022-es vizsgálata³ egy terhes nőkre és gyermekeikre vonatkozó kohorszvizsgálat volt, amelyet az egyesült államokbeli egészségügyi ellátás igénybevételére vonatkozó adatbázisokban végeztek. Összességében 2469 topiramát-expozíciónak kitett terhességet azonosítottak, melyek közül 1030 fordult elő epilepsiában szenvedő anyáknál. Ebben a vizsgálatban lamotriginnel és valproáttal kapcsolatos adatokat is elemeztek. A lamotrigin-expozíció különösen releváns a javallat zavaró hatásának kezelése szempontjából, mivel ezt az anyagot széles körben biztonságosnak tekintik a fejlődő magzat számára. Ezek az elemzések 7130 olyan terhességre terjedtek ki, amelyekben az anyák lamotrigin-expozíciónak voltak kitéve, és közülük 3334 olyan anya volt, aki epilepsiában szenvedett. A valproát-expozíciónak kitett terhes anyák gyermekeinél megfigyelt idegrendszeri fejlődési rendellenességek megnövekedett kockázata alapul szolgálhat a vizsgálati érzékenység elemzéseire, tekintettel arra, hogy ezekben az esetekben az idegrendszeri fejlődési rendellenességek megnövekedett kockázata jól megalapozott. A valproát esetében az idegrendszeri fejlődési rendellenességi kimenetekre vonatkozó relatív házárdo várható növekedését figyelték meg. Ez a vizsgálat azonban nem igazolt emelkedett relatív házárdo értékeket az idegrendszeri fejlődési kimenetek tekintetében az in utero topiramát- vagy lamotrigin-expozíciónak kitett, epilepsiában szenvedő nőknél. Ez alátámasztja, hogy legalább részben a topiramát-expozíciótól eltérő tényezők magyarázzák az idegfejlődési kimenetek megnövekedett előfordulását, amikor az in utero topiramát-expozíciónak kitett gyermekeket hasonlítják össze az általános populációból származó, ilyen expozíciónak nem kitett gyermekekkel. A PRAC úgy ítélte meg, hogy ez a vizsgálat különösen fontos ennek a felülvizsgálatnak a vonatkozásában, tekintettel a topiramát-expozíciónak kitett terhességek nagy számára, a vizsgálat megfelelő kialakítására, a gyermekek 8 éven át történő utánkötésének releváns időtartamára, a releváns események jelentős arányára és a torzítás kontrolljára fordított megfelelő figyelemre.

Összességében, bár a jelenleg rendelkezésre álló adatokból származó következtetlen eredmények alapján nem lehetett szilárd következtetést levonni az idegrendszeri fejlődési zavarok kockázatáról, a PRAC megállapította, hogy az idegrendszeri fejlődési zavarokat a topiramát terhesség alatti alkalmazásával kapcsolatos fontos potenciális kockázatnak kell tekinteni, és az említett három, megfigyelésen alapuló vizsgálatból származó adatokat valamennyi topiramátot tartalmazó készítmény kísérőirataiban szerepeltetni kell.

A veleszületett rendellenességek és a korlátozott magzati fejlődés tekintetében ezek jól megalapozott, azonosított kockázatok az in utero topiramát-expozíciót követően, és már szerepelnek valamennyi topiramát-tartalmú készítmény kísérőirataiban. A Cohen és tsai., 2023⁴ és Hernandez-Diaz, 2017⁵ vizsgálatokból származó további bizonyítékok megerősítik a topiramát alkalmazásához társuló, súlyos nemkívánatos születési kimenetek kockázatát, és tovább pontosítják e kockázatok mértékét. A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a terhesség alatt topiramátot alkalmazó nőknél 100

³ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the risk of Neuro Developmental Disorders in Children (Topiramát alkalmazása terhesség alatt és az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kockázata gyermekeknél). (2022), itt: ÖSSZEFOGLALÓ az ICPE 2022. évi, farmakoepidemiológiával és a terápiás kockázatok kezelésével foglalkozó 38. nemzetközi konferenciájának előadásairól, Koppenhága, Dánia, 2022. augusztus 26–28. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47

⁴Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., „Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations” (Az antiepileptikumokkal végzett monoterápia összehasonlító biztonságossága a nagyobb malformációk esetében), Ann Neurol, 2023, 93:551–562

⁵Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al., „Fetal growth and premature delivery in pregnant women on anti-epileptic drugs” (Magzati fejlődés és koraszülés antiepileptikumokat szedő terhes nőknél), North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, Ann Neurol, 2017. szeptember; 82 (3):457–465., doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694

gyermekből 4–9 esetében, míg az ilyen kezelést nem kapott nőknél 100 gyermekből 1–3 esetében jelentkezett veleszületett rendellenesség. Ezenfelül 100 gyermekből körülbelül 18 volt születéskor kisebb és a vártnál alacsonyabb testsúlyú azoknak az anyáknak az esetében, akik a terhességük alatt topiramátot szedtek, szemben a nem epilepsziás és antiepileptikumokat nem szedő anyáktól született 100 gyermekből megfigyelt 5 esettel. A PRAC azon a véleményen volt, hogy ezeket az eredményeket fel kell tüntetni valamennyi topiramát-tartalmú készítmény kísérőirataiban.

Az ezen kockázatokkal kapcsolatos kockázatminimalizáló intézkedéseket illetően a PRAC megerősítette a már érvényben lévő intézkedéseket, és az ellenjavallatok további szigorítását javasolta. A bizottság emellett megállapodott abban, hogy további kockázatminimalizáló intézkedéseket és eszközöket kell bevezetni egy terhességmegelőző program formájában. Ezen intézkedések pontos megfogalmazását illetően a kísérőiratokban is számos módosításra került sor a további pontosítás érdekében.

Így a PRAC megerősítette a topiramát terhesség során migrén-profilaxisként, illetve elhízás vagy túlsúly kezelésére történő alkalmazására vonatkozó ellenjavallatokat. Ezenkívül az összes javallatban már szerepeltetik a fogamzóképes nők kezelése előtti terhességi vizsgálatra és egy nagyon hatékony fogamzásgátlási módszer alkalmazásának szükségességére vonatkozó tanácsokat. Arra vonatkozóan is rendelkezésre állnak figyelmeztetések, hogy a nőket teljeskörűen tájékoztatni kell a topiramát terhesség alatti alkalmazásával járó kockázatokról.

A bizottság továbbá ellenjavallatok szerepeltetését javasolta az epilepszia javallatában. Bár a tudományos tanácsadó csoport véleménye szerint nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték a topiramát terhesség alatt és fogamzóképes nők által epilepszia kezelésére történő alkalmazására vonatkozó ellenjavallat alátámasztására, a PRAC úgy vélte, hogy indokolt a terhességre – kivéve, ha nem áll rendelkezésre megfelelő alternatív kezelés –, valamint a nagyon hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőkre vonatkozó ellenjavallat. Ez utóbbi csoport esetében a PRAC úgy döntött, hogy kivételt kell bevezetni azokra a nőkre vonatkozóan, akik számára nem áll rendelkezésre megfelelő alternatíva, de akik terhességet terveznek, és teljes körű tájékoztatást kaptak a topiramát terhesség alatti alkalmazásának kockázatairól. Ez összhangban van a tudományos tanácsadó csoport álláspontjával.

Az epilepszia javallata esetén a PRAC megerősítette a fogamzóképes nőknél alternatív terápiás lehetőségek mérlegelésére vonatkozó jelenlegi tanácsokat, valamint a nem kontrollált epilepsziának a terhességet érintő kockázataira vonatkozó információkat. A PRAC megerősítette a jelenlegi tanácsokat, nevezetesen azt, hogy a terhességet tervező nőknél fogamzás előtti vizit szükséges a topiramáttal végzett kezelés újraértékelése és más terápiás lehetőségek fontolóra vétele érdekében, valamint azt, hogy a betegeknek terhesség esetén azonnal tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat, és hogy a betegeknek kezelőorvosukkal együtt kell dönteniük arról, hogy a topiramát-kezelés folytatható-e a terhesség alatt.

Továbbá a PRAC megállapodott abban, hogy a lánygyermek és a fogamzóképes nők topiramáttal történő kezelését az epilepszia és a migrén kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie. Amint azt a tudományos tanácsadó csoport is kiemelte, a topiramát nem az első vonalbeli gyógyszer az epilepsziás betegségek kezelésében, és nem az egyetlen lehetőség bármilyen meghatározott szindróma kezelésére. Ezért a lánygyermeknél és a fogamzóképes nőknél alternatív terápiás lehetőségeket kell fontolóra venni. A topiramátot/fentermint tartalmazó, fix dózisé kombinált készítmény vonatkozásában a PRAC megerősítette a jelenlegi ajánlást, miszerint a kezelést az elhízás kezelésében jártas klinikusnak kell megkezdenie és felügyelnie. A topiramát-kezelés szükségességét valamennyi javallatban legalább évente újra kell értékelni annak megerősítése érdekében, hogy a beteg követi-e a terhességmegelőző programot.

A topiramát és a szisztémás hormonális fogamzásgátlók közötti, potenciálisan klinikailag releváns kölcsönhatás áttekintése alapján a PRAC elővigyázatossági intézkedésként azt javasolta, hogy a

szisztémás hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőket figyelmeztetni kell arra, hogy a nagyon hatékony fogamzásgátlás biztosítása érdekében mechanikus módszert is alkalmazzanak. Figyelembe véve azt, hogy a fogamzásgátlásnak legalább egy menstruációs ciklusra ki kell terjednie, valamint annak biztosítása érdekében, hogy a topiramát megfelelően kiürüljön a szervezetből, a bizottság továbbá ajánlást adott ki arra vonatkozóan, hogy valamennyi topiramátot tartalmazó készítmény kísérőiratait frissíteni kell annak szerepeltetése érdekében, hogy a kezelés leállítását követően legalább 4 hétig folytatni kell a fogamzásgátlás alkalmazását.

A topiramát lánygyermekeknél epilepsziában vagy migrén-profilaxisként történő alkalmazására vonatkozó javallatokban hangsúlyozták továbbá, hogy a gyógyszert felíró orvosoknak gondoskodniuk kell róla, hogy a lánygyermek szülője (szülei)/gondozója (gondozói) tisztában legyen(ek) azzal, hogy a gyermek első menstruációjának jelentkezésekor szakorvoshoz kell fordulni. Ekkor a beteg és a szülő(k)/gondozó(k) számára átfogó tájékoztatást kell nyújtani az in utero topiramát-expozíció kockázatairól és a nagyon hatékony fogamzásgátlás alkalmazásának szükségességéről, amint az időszerűvé válik.

Ezenkívül a bizottság szükségesnek tartotta további kockázatminimalizáló intézkedések és eszközök bevezetését, az egészségügyi szakemberek számára szakmai útmutató formájában biztosított oktatóanyagok – beleértve a beteggel együtt kitöltendő kockázattudatossági űrlapot –, a betegek számára pedig egy betegeknek szóló útmutató formájában történő rendelkezésre bocsátásával. Ezeket az intézkedéseket azért vezették be, hogy felhívják az egészségügyi szakemberek és a betegek figyelmét az in utero topiramát-expozíciót követő nemkívánatos kimenetek kockázataira, és hogy hangsúlyozzák a terhességmegelőző program azon intézkedéseit, amelyek célja a terhességi expozíció minimalizálása a topiramát-tartalmú készítményekkel végzett kezelés során.

A bizottság továbbá azt javasolta, hogy a külső csomagolásban helyezzenek el vagy annak egyik oldalához rögzítsenek betegfigyelmeztető kártyát, valamint tüntessenek fel figyelmeztetést a külső csomagoláson a fogamzóképes nők számára a topiramát használata során felmerülő terhesség veszélyeire vonatkozóan. A PRAC megjegyezte, hogy a tudományos tanácsadó csoport megvitatta piktogram alkalmazását is, azonban nem született konszenzus erről a lehetséges intézkedésről. A PRAC megállapította, hogy a vizuális szimbólumok tagállamonként eltérően értelmezhetők. A PRAC megjegyezte továbbá, hogy hatáskörük részeként a nemzeti illetékes hatóságok dönthetnek úgy, hogy adott esetben nemzeti szinten bevezetik a piktogram alkalmazását. Azt is megjegyezte, hogy a kísérőiratokban a bekeretezett figyelmeztetések alkalmazásáról adott esetben a nemzeti illetékes hatóságok dönthetnek nemzeti szinten.

Végül a bizottság úgy ítélte meg, hogy a topiramát monokomponensű készítmények forgalombahozatali engedélyeinek jogosultjait fel kell kérni, hogy egy gyógyszerhasználati esettanulmány elkészítésének formájában hajtsanak végre további farmakovigilanciai tevékenységeket a megvalósult kockázatminimalizáló intézkedések eredményességének értékelésére, különös hangsúlyt helyezve a terhességek megelőzésére és a topiramát felírási mintáinak további jellemzésére a terhességmegelőzési célpopulációkban. Ezen túlmenően a topiramát monokomponensű készítmények forgalombahozatali engedélyei jogosultjainak felméréseket kell végezniük az egészségügyi szakemberek és a betegek körében, hogy értékeljék a terhesség alatti topiramát-használat kockázataival és a terhesség megelőzése érdekében végrehajtott intézkedésekkel, valamint a terhességmegelőzési program részeként az oktatóanyagok átvételével/felhasználásával kapcsolatos ismereteiket és adott esetben magatartásukat. A gyógyszerhasználati esettanulmányra és a felmérésekre vonatkozó vizsgálati terveket a 2001/83/EK irányelv 107n. cikkének (1) bekezdésével összhangban, a megállapított határidőknek megfelelően kell benyújtani a PRAC-hoz.

Az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató levélben (DHPC) és egy kommunikációs tervben is megállapodtak, hogy tájékoztassák az érintett egészségügyi szakembereket a fent leírtak szerint elfogadott új ajánlásokról és kockázatminimalizáló intézkedésekről.

A fentiekre tekintettel a bizottság úgy ítélte meg, hogy a topiramát-tartalmú készítmények előny-kockázat profilja a kísérőiratok elfogadott módosításai, adott esetben a forgalombahozatali engedélyek elfogadott feltételei, valamint egyéb kockázatminimalizáló intézkedések mellett továbbra is kedvező marad.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a topiramát-tartalmú készítményekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC áttekintette a jelen felülvizsgálat során az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kockázatával kapcsolatosan benyújtott adatok összességét, továbbá áttekintette a súlyos veleszületett rendellenességek ismert kockázatára vonatkozó új, releváns adatokat. Ezek az adatok magukban foglalták a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által írásban benyújtott válaszokat, a további rendelkezésre álló szakirodalmat, valamint a tudományos tanácsadó csoporttal folytatott konzultáció eredményét.
- A PRAC megerősítette a jelenlegi ismereteket arra vonatkozóan, hogy a súlyos veleszületett rendellenességek és a korlátozott magzati fejlődés azonosított kockázatok.
- A PRAC megállapította, hogy lehetséges az idegrendszeri fejlődési rendellenességek – köztük az ASD, az értelmi fogyatékos és az ADHD – megnövekedett kockázata epilepsziás anyák in utero topiramát-expozíciónak kitett gyermekeinél, szemben az epilepsziás anyák antiepileptikumnak nem kitett gyermekeinek esetével. Ebben a szakaszban azonban nem lehetett végleges következtetést levonni, mivel az epidemiológiai vizsgálatokból származó, ezzel a kérdéssel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok inkonzisztens eredményeket mutatnak. Ezért az idegrendszeri fejlődési rendellenességeket a topiramát terhesség alatt történő alkalmazása tekintetében fontos potenciális kockázatnak kell tekinteni.
- Figyelembe véve az idegrendszeri fejlődési rendellenességek újonnan megállapított potenciális kockázatát, valamint a súlyos veleszületett rendellenességek és a korlátozott magzati fejlődés ismert kockázatát, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy terhességmegelőző program formájában további kockázatminimalizáló intézkedések bevezetése szükséges az in utero topiramát-expozíció csökkentése érdekében.

A PRAC egyrészt a migrén és a túlsúly kezelésének javallataiban megerősítette az ellenjavallatokat a terhesség és azon fogamzóképes nők tekintetében, akik nem alkalmaznak nagyon hatékony fogamzásgátlást, másrészt az epilepszia javallatában is az ellenjavallatok bevezetését javasolta. Az epilepszia tekintetében a PRAC továbbá úgy döntött, hogy alkalmazni kell az ellenjavallatot terhesség – kivéve, ha nem áll rendelkezésre megfelelő alternatív kezelés –, valamint olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak nagyon hatékony fogamzásgátlást. Ez utóbbi csoport esetében azonban kivételt képeznek azok a nők, akik számára nincs megfelelő alternatíva, de akik terhességet terveznek, és akik teljes körű tájékoztatást kaptak a topiramát terhesség alatti alkalmazásának kockázatairól.

- A PRAC további kockázatminimalizáló intézkedéseket is javasolt, amelyek egy betegkártyából és az egészségügyi szakembereknek szánt oktatóanyagokból, köztük egy kockázattudatossági űrlapból, valamint a betegeknek szóló oktatóanyagokból állnak. A külső csomagoláson elhelyezendő figyelmeztetésben is megállapodtak.

- A PRAC felkérte a topiramát monokomponensű készítmények forgalombahozatali engedélyeinek jogosultjait, hogy végezzenek engedélyezés utáni vizsgálatokat a végrehajtott intézkedések eredményességének értékelése érdekében, valamint hogy értékeljék az egészségügyi szakemberek és a betegek ismereteinek szintjét a jelen felülvizsgálat eredményeként bevezetett kockázatokkal és a minimalizálásukra irányuló intézkedésekkel kapcsolatban.

A fentiekre tekintettel a bizottság úgy ítélte meg, hogy a topiramát-tartalmú készítmények előny-kockázat profilja a forgalombahozatali engedélyek elfogadott feltételei, a kísérőiratok elfogadott módosításai és a fent ismertetett egyéb kockázatminimalizáló intézkedések mellett továbbra is kedvező marad.

Következésképpen a bizottság a topiramát-tartalmú készítmények forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasolt.

A PRAC megállapodott továbbá a DHPC tartalmáról, valamint az annak terjesztésével kapcsolatos kommunikációs tervről.

A CMDh álláspontja

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

Az egyértelműség érdekében a kockázatok minimalizálására irányuló további intézkedéseket egyesével sorolták fel a kockázatkezelési tervvel kapcsolatos követelményre vonatkozó feltétel alatt.

Általános következtetés

A fentiek alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a topiramátot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat megfelelően módosítják és a fent leírt feltételek teljesülnek.

Ezért a CMDh a topiramát-tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélye feltételeinek módosítását javasolja.