

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Topiramatas priskiriamas farmakoterapinei vaistų nuo epilepsijos grupei (anatominės terapinės cheminės (ATC) klasifikacijos sistemos kodas: N03AX11). Topiramatas yra vaistas nuo epilepsijos, kuris slopina nuo įtampos priklausomus natrio kanalus, mažina membranos depoliarizaciją per amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiono rūgšties (AMPA) ir kainato potipių glutamato receptorių, stiprina gama-amino sviesto rūgšties (GABA)(A) receptorių aktyvumą ir yra silpnas karboanhidrazės inhibitorius. Tikslus veikimo mechanizmas nežinomas.

Topiramatas pirmą kartą buvo patvirtintas 1995 m. liepos mėn. Jungtinėje Karalystėje. Šiuo metu vienkomponenčiai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra topiramato, įregistruoti visose Europos Sąjungos (ES) ir (arba) Europos ekonominės erdvės (EEE) valstybėse narėse. Vienkomponenčiai topiramato vaistiniai preparatai yra skirti traukulių gydymui ir migrenos profilaktikai. 2021 m. birželio mėn. Danijoje, Suomijoje, Islandijoje, Norvegijoje, Lenkijoje ir Švedijoje pagal decentralizuotą procedūrą (SE/H/1963/001-004/DC) įregistruotas fiksuotų dozių sudėtinis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra topiramato ir fentermino, skirtas nutukimo ir antsvorio gydymui tam tikromis sąlygomis.

Gera žinoma, kad topiramatas turi teratogeninį poveikį pelėms, žiurkėms, triušiams ir žmonėms. Žmogaus organizme topiramatas prasiskverbia per placentą, ir virkštelėje bei motinos kraujyje nustatoma panaši jo koncentracija. Taip pat žinoma, kad, remiantis nėščiųjų duomenų registruose esančiais klinikinių tyrimų duomenimis, kūdikiams, kurių motinoms nėštumo metu taikoma topiramato monoterapija, yra 3 kartus didesnė vaisiaus formavimosi ydų, įskaitant lūpos ir gomurio nesuaugimą, hipospadiją ir mikrocefaliją, atsiradimo rizika, ir informacija apie tai jau buvo pateikta preparato informaciniuose dokumentuose. Vienkomponenčių topiramato vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose jau buvo pateikta informacija apie šią riziką ir keletą priemonių, kuriomis siekiama sumažinti ekspoziciją nėščiosioms. Dėl sudėtinio topiramato ir fentermino vaistinio preparato pažymėtina, kad, be preparato informacinių dokumentų, taip pat yra parengta sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams skirta mokomoji medžiaga, kurioje, be kita ko, aptariama sunkių apsigimimų rizika, kylanti dėl topiramato poveikio *in utero*, ir atitinkamos rizikos mažinimo priemonės. Be to, atliktas vaisto vartojimo tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti rizikos mažinimo priemonių, kuriomis siekiama užkirsti kelią šio vaisto vartojimui nėštumo metu, veiksmingumą.

2022 m. literatūroje apie neurologinius vystymosi sutrikimus (NVS), susijusius su kelių vaistų nuo epilepsijos poveikiu *in utero*, buvo paskelbtas Bjørk ir kt. atliktas farmakologinis epidemiologinis tyrimas (2022)¹, kuris buvo pagrįstas 1996–2017 m. Šiaurės šalių registrų surinktais duomenimis. Į tyrimą buvo įtraukta 4,5 mln. motinos ir vaiko porų, įskaitant beveik 25 000 vaikų, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo bent vieną vaistą nuo epilepsijos ir kurie buvo stebimi vidutiniškai iki aštuntųjų gyvenimo metų. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu vartojo topiramatą, kyla didesnė autizmo spektro sutrikimų (ASS) ir protinės negalios rizika.

2022 m. birželio mėn. Prancūzija, remdamasi Bjørk ir kt. (2022 m.) atlikto tyrimo rezultatais, Europos lygmeniu inicijavo pavojaus signalų vertinimo procedūrą, kad būtų įvertinta topiramato poveikio gimdoje kelianti NVS rizika. Atlikus pirminį vertinimą Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitete (PRAC), buvo nuspręsta, kad reikia atlikti išsamų galimos NVS rizikos vertinimą. 2022 m. rugpjūčio 22 d. Prancūzija (ANSM), remdamasi farmakologinio budrumo duomenimis, inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė PRAC, atsižvelgiant į žinomą sunkių vaisiaus vystymosi ydų riziką, įvertinti pirmiau nurodytų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, naudos ir rizikos santykiui gydant nėščias ir vaisingo amžiaus moteris pagal visas terapines indikacijas ir pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų

¹ Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al., Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability (liet. Motinos nėštumo metu vartojamo vaisto nuo traukulių poveikio gimdoje ryšys su vaikų autizmo ir protinės negalios rizika), JAMA Neurol. 2022, 79(7):672-681. Paskelbta internete 2022 m. gegužės 31 d., doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

panaikinti tų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

2023 m. rugpjūčio 31 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMDh).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

PRAC laikėsi nuomonės, kad duomenys, kurie buvo peržiūrimi šios kreipimosi procedūros metu, nekelia abejonių dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, veiksmingumo, nes nepateikta naujų duomenų, kuriais remiantis būtų pagrįsta pakeisti jau nustatytą šių vaistinių preparatų naudą pagal atitinkamas patvirtintas indikacijas.

Dėl rizikos PRAC peržiūrėjo visus šios peržiūros procedūros metu pateiktus duomenis, susijusius su neurologiniais vystymosi sutrikimais (NVS), ir dar peržiūrėjo naujus svarbius duomenis apie žinomą sunkių vaisiaus vystymosi ydų (SVVY) riziką. Tie duomenys – tai registruotojų raštu pateikti atsakymai, turima papildoma literatūra ir konsultacijų su Neurologijos srities mokslinių konsultacijų grupe (SAG-N) rezultatai.

Dėl NVS komitetas apsvarstė tris farmakologinius epidemiologinius tyrimus, kurie buvo itin svarbūs vertinant šią galimą riziką, nes šie tyrimai buvo atlikti naudojant naudingus duomenų šaltinius, taikant tinkamus tyrimo modelius ir buvo atlikti laikantis visų reikalavimų.

Bjørk ir kt. (2022) tyrimas buvo atliktas remiantis penkių Šiaurės šalių, kurių sveikatos priežiūros sistemos ir sveikatos duomenų struktūra yra panašios, pripažintų sveikatos priežiūros duomenų registrų duomenimis. Vertinant topiramato keliamą riziką, nustatyta, kad vaikų, kurių epilepsija sergančios motinos nėštumo metu vartojo topiramatą, grupėje buvo daugiau NVS atvejų nei epilepsija sergančių motinų, kurios nėštumo metu nevartojo to vaisto, vaikų grupėje. Atlikus išsamesnę turimų duomenų peržiūrą, nustatyta, kad toks padidėjęs NVS atvejų skaičius daugeliu atveju susijęs su griežtais atrankos mechanizmais, kurie taikyti esant nedidelei daliai motinų, kurios nėštumo metu vartojo topiramatą, nors priežastinis nėštumo metu motinos vartoto topiramato poveikio ryšys su NVS laikomas galimu. Vis dėlto, nustatyti, kokią apskaičiuotosios santykinės rizikos dalį faktiškai lemia topiramato vartojimas arba esminės paciento ir (arba) jo ligos charakteristikos, neįmanoma, todėl iš esmės šie duomenys tebėra silpni.

2023 m. Dreier ir kt. tyrimas² buvo atliktas naudojant iš esmės tokį pat duomenų rinkinį kaip ir atliekant Bjørk ir kt. (2022) tyrimą, tačiau jame visas dėmesys buvo sutelktas tik į epilepsiją sergančias motinas. Atliekant šį tyrimą, vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo topiramatą, grupėje buvo nustatyta daugiau dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimo (DTHS) atvejų, palyginti su vaikais, kurių motinos nėštumo metu nevartojo vaistų nuo epilepsijos. Be to, atliekant šį tyrimą, taip pat nustatyti padidėję taškiniai autizmo spektro sutrikimų (ASS) ir protinės negalios įverčiai, nors jie nebuvo statistiškai reikšmingi. Bjørk ir kt. (2022) ir Dreier ir kt. (2023) atliktų tyrimų rezultatus sudėjus kartu, matyti, kad beveik 300 vaikų, kurių epilepsija sergančios motinos nėštumo metu vartojo topiramatą, grupėje ASS, protinės negalios arba DTHS atvejų skaičiai yra 2–3 kartus didesni, palyginti su epilepsija sergančių motinų, kurios nėštumo metu nevartojo vaistų nuo epilepsijos, vaikais. Panašiai kaip Bjørk ir kt. (2022) tyrimo atveju, šiame tyrime taip pat neaišku, kiek tą didesnę NVS riziką lėmė topiramato vartojimas ar kiti rizikos veiksniai, kurie paprastai dažniau nustatomi motinoms,

² Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders (liet. Vaistų nuo traukulių poveikis gimdoje ir vaikystėje bei paauglystėje išsivysčiusių psichikos sutrikimų atvejai), JAMA Neurol. Published online April 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. PMID: 37067807.

vartojančioms topiramata. Nepaisant to, PRAC nusprendė, kad šie duomenys pakankamai tvirti, kad juos būtų galima įtraukti į preparato informacinius dokumentus.

Hernandez-Diaz ir kt. atliktas tyrimas (2022)³ buvo kohortinis nėščiųjų ir jų vaikų duomenų tyrimas, atliktas naudojantis JAV sveikatos priežiūros paslaugų duomenų bazių duomenimis. Iš viso nustatyti 2 469 nėštumo, kurio metu buvo vartojamas topiramatas, atvejai, iš jų 1 030 buvo epilepsija sergančios motinos. Atliekant šį tyrimą, taip pat buvo analizuojami su lamotriginu ir valproatu susiję duomenys. Lamotrigino vartojimas buvo ypač svarbus vertinant indikaciją kaip iškraipantį veiksnį, nes ši medžiaga plačiai pripažįstama saugia besivystančiam vaisiui. Į šias analizes buvo įtraukta 7 130 nėštumo, kurio metu buvo vartojamas lamotriginas, atvejų, iš kurių 3 134 buvo epilepsija sergančios motinos. Padidėjusia NVS rizika, nustatyta vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo valproatą, grupėje, galima pagrįsti tyrimo jautrumo analizes, nes jo keliama NVS rizika yra gerai žinoma. Kalbant apie valproatą, buvo nustatytas numatytas NVS rizikos santykio (RS) padidėjimas. Tačiau, atliekant šį tyrimą, nenustatyta padidėjusios NVS rizikos santykio vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo topiramatą arba lamotriginą, grupėje. Tai patvirtina prielaidą, kad, be topiramato vartojimo, yra ir kitų veiksnių, kuriais būtų galima bent iš dalies paaiškinti didesnę NVS atvejų skaičių, vaikus, kurių motinos nėštumo metu vartojo topiramatą, lyginant su bendrosios populiacijos vaikais, kurių motinos nėštumo metu nevartojo šio vaisto. PRAC nusprendė, kad šis tyrimas yra ypač svarbus atliekant šią peržiūrą, atsižvelgiant į didelį nėštumo, kurio metu buvo vartojamas topiramatas, atvejų skaičių, tinkamą tyrimo modelį, tinkamą vaikų stebėjimo aštuonerius metus laikotarpio trukmę, didelę svarbių reiškinių dalį ir tinkamai kontroliuotą šališko duomenų vertinimo galimybę.

Apskritai, nors, atsižvelgiant į prieštarigus šiuo metu turimų duomenų vertinimo rezultatus, negalima padaryti tvirtos išvados dėl NVS rizikos, PRAC priėjo prie išvados, kad NVS turėtų būti laikomi svarbia galima rizika topiramatą vartojant nėštumo metu ir kad šių trijų stebimųjų tyrimų duomenys turėtų būti įtraukti į visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, informacinius dokumentus.

Kalbant apie vaisiaus vystymosi ydas ir vaisiaus augimo sulėtėjimą, pažymėtina, kad tai yra gerai žinoma nustatyta topiramato poveikio *in utero* keliama rizika ir informacija apie tai jau pateikta visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, informaciniuose dokumentuose. Papildomi įrodymai, surinkti Cohen ir kt. (2023)⁴ ir Hernandez-Diaz (2017)⁵ atliktų tyrimų metu, dar kartą patvirtina sunkių apsigimimų riziką vartojant topiramatą ir suteikia daugiau aiškumo dėl šios rizikos dydžio. Iš turimų duomenų matyti, kad 4–9 iš 100 vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo topiramatą, buvo nustatyti apsigimimai, palyginti su 1–3 vaikais iš 100 vaikų, kurių motinos nevartojo tokio vaisto. Be to, maždaug 18 naujagimių iš 100 vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo topiramatą, buvo mažesnio nei tikėtasi ūgio ir svorio, palyginti su 5 vaikais iš 100 vaikų, kurių motinos nesirgo epilepsija ir nevartojo vaistų nuo epilepsijos. PRAC laikėsi nuomonės, kad informacija apie šiuos rezultatus turėtų būti pateikta visuose vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, informaciniuose dokumentuose.

Kalbant apie su šia rizika susijusias rizikos mažinimo priemones, PRAC patvirtino jau taikomas priemones ir rekomendavo dar labiau sugriežtinti kontraindikacijas. Komitetas taip pat sutarė dėl tolesnių rizikos mažinimo priemonių įgyvendinimo nėštumo prevencijos programos forma. Kad būtų

³ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (liet. Topiramato vartojimas nėštumo metu ir vaikų neurologinių vystymosi sutrikimų rizika) (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.

⁴ Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations (liet. Palyginamasis vaistų nuo traukulių monoterapijos saugumo, atsižvelgiant į sunkių vaisiaus vystymosi ydų atsiradimo riziką, tyrimas), 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 (liet. Vaisiaus augimas ir priešlaikinis gimdymas nėščiosioms vartojant vaistus nuo epilepsijos), North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, Ann Neurol, 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694

aiškiau, preparato informaciniuose dokumentuose taip pat buvo padaryta keletas informacijos apie šias priemones formuluotės pakeitimų.

Taigi, PRAC patvirtino nėštumą kaip kontraindikaciją, kai topiramatas vartojamas pagal migrenos profilaktikos arba nutukimo ar antsvorio gydymo indikaciją. Be to, jau įgyvendintos rekomendacijos atlikti nėštumo tyrimą prieš pradedant vaisingo amžiaus moterų gydymą ir rekomendacijos dėl būtinybės naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones, vartojant vaistą pagal visas indikacijas. Taip pat pateikta informacija apie tai, kad moterys turi būti visapusiškai informuojamos nėštumo metu vartojamo topiramato keliamą riziką.

Be to, komitetas rekomendavo įtraukti pagal epilepsijos gydymo indikaciją vartojamo topiramato kontraindikacijas. Nors SAG-N laikėsi nuomonės, kad nėra pakankamai įrodymų, kuriais būtų galima pagrįsti kontraindikaciją, susijusią su topiramato vartojimu nėštumo laikotarpiu ir vaisingo amžiaus moterims pagal epilepsijos gydymo indikaciją, PRAC nusprendė, kad nėštumas yra pagrįsta kontraindikacija, išskyrus tuos atvejus, kai nėra kitų tinkamų vaistų, ir kad atsisakymas naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones taip pat yra pagrįsta kontraindikacija. Dėl veiksmingų kontracepcijos priemonių nevartojančių vaisingo amžiaus moterų grupės PRAC sutiko nustatyti išimti moterims, kurioms nėra kitų tinkamų vaistų, bet kurios planuoja pastoti ir yra visapusiškai informuotos apie topiramato vartojimo nėštumo metu keliamą riziką. Tai dera su SAG-N pozicija.

Kalbant apie epilepsijos indikaciją, PRAC taip pat patvirtino dabartinę rekomendaciją apsvarstyti galimybę vaisingo amžiaus moterims taikyti kitas gydymo priemones bei informaciją apie nekontroliuojamos epilepsijos keliamą riziką nėštumui. PRAC patvirtino dabartines rekomendacijas, t. y. rekomendacijas dėl būtinybės moterims, kurios planuoja pastoti, prieš pastojant apsilankyti pas gydytoją, kad būtų galima pakartotinai įvertinti gydymą topiramatu ir apsvarstyti kitas galimas gydymo priemones, taip pat rekomendacijas dėl būtinybės pacientėms nedelsiant informuoti savo gydytoją apie nėštumą ir kartu nuspręsti, ar gydymas topiramatu turėtų būti tęsiamas nėštumo metu.

Be to, PRAC sutarė, kad mergaičių ir vaisingo amžiaus moterų gydymą topiramatu turėtų pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis epilepsijos ar migrenos gydymo patirties. SAG-N atkreipė dėmesį į tai, kad topiramatas nėra nei pirmos eilės vaistas nuo epilepsinių sutrikimų, nei vienintelis vaistas nuo kokio nors konkreto sindromo. Todėl reikėtų apsvarstyti galimybę mergaitėms ir vaisingo amžiaus moterims taikyti kitas gydymo priemones. Dėl sudėtinio fiksuotų dozių vaistinio preparato su topiramatu ir fenterminu PRAC patvirtino dabartinę rekomendaciją, kad gydymą šiuo vaistu turėtų pradėti ir prižiūrėti gydytojas praktikas, turintis nutukimo gydymo patirties. Dėl visų indikacijų bent kartą per metus reikėtų pakartotinai įvertinti gydymo topiramatu poreikį, siekiant patvirtinti, kad laikomasi nėštumo prevencijos programos.

Remdamasis galimai kliniškai reikšmingos topiramato ir sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų sąveikos peržiūra, PRAC kaip atsargumo priemonę rekomendavo patarti sisteminio poveikio hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims, be kita ko, naudoti barjerines kontracepcijos priemones, siekiant užtikrinti veiksmingą apsaugą nuo nėštumo. Atsižvelgdamas į tai, kad prieš pastojant po gydymo nutraukimo turi praeiti bent vienas mėnesinių ciklas, taip pat siekiant užtikrinti, kad topiramatas būtų visiškai pašalintas iš organizmo, komitetas, be kita ko, rekomendavo atnaujinti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, informacinius dokumentus, kad juose būtų pateikta informacija apie būtinybę toliau naudoti kontracepcijos priemones bent 4 savaites po gydymo šiuo vaistu nutraukimo.

Aptariant indikacijas, kurios apima topiramato skyrimą epilepsija sergančioms mergaitėms arba joms taikant migrenos profilaktiką, taip pat pabrėžiama, kad vaistus skiriantys gydytojai turi pasirūpinti, kad mergaičių tėvai arba globėjai suprastų, kad įvykus menarchei būtina kreiptis į specialistą. Tuo metu pacientei ir tėvams arba globėjams turėtų būti pateikta išsami informacija apie topiramato vartojimo

nėštumo metu keliamą riziką ir apie būtinybę atsiradus poreikiui kuo greičiau pradėti naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones.

Be to, komitetas nusprendė, kad būtina įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones, t. y. parengti sveikatos priežiūros specialistams skirtą mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams skirtu vadovu forma, įskaitant informuotumą apie riziką didinimo formą, kuri turi būti užpildoma kartu su paciente, ir pacientėms skirtą vadovą. Šios priemonės įgyvendinamos siekiant didinti sveikatos priežiūros specialistų ir pacienčių informuotumą apie nepageidaujamo topiramato vartojimo nėštumo metu poveikio riziką ir atkreipti dėmesį į nėštumo prevencijos programas, kuria siekiama sumažinti atvejų, kai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra topiramato, vartojami nėštumo metu, priemonės.

Be to, komitetas rekomendavo į pakuotę įdėti arba ant išorinės pakuotės pritvirtinti pacientėms skirtą kortelę, taip pat ant pakuotės pateikti vaisingo amžiaus moterims skirtą įspėjimą dėl rizikos, kylančios pastojus gydymo topiramatu laikotarpiu. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad SAG-N aptarė galimybę naudoti piktogramą, bet nepavyko susitarti dėl šios galimos priemonės. PRAC nusprendė, kad valstybėse narėse gali būti skirtingai interpretuojami vaizdiniai simboliai. Be to, PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad nacionalinės kompetentingos institucijos, neperžengdamos savo kompetencijos ribų, prirėikus gali nuspręsti nacionaliniu lygmeniu įgyvendinti galimybę naudoti tokią piktogramą. Be kita ko, buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad atitinkamais atvejais nacionalinės kompetentingos institucijos gali nacionaliniu lygmeniu priimti sprendimą dėl apibrėžtų įspėjimų įtraukimo į preparato informacinius dokumentus.

Galiausiai, komitetas nusprendė, kad turėtų būti nustatytas reikalavimas, kad vienkomponenčių topiramato vaistinių preparatų registruotojai įgyvendintų papildomas farmakologinio budrumo priemones, t. y. atliktų vaisto vartojimo tyrimą, kad galėtų įvertinti įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, ypatingą dėmesį skirdami nėštumo prevencijai ir išsamesnei topiramato skyrimo tikslinėje populiacijoje praktikos siekiant išvengti nėštumo analizei. Be to, vienkomponenčių topiramato vaistinių preparatų registruotojai turėtų atlikti sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų apklausas, kad įvertintų jų žinias ir elgseną, kiek tai susiję su topiramato vartojimo nėštumo metu keliamą riziką ir priemonėmis, įgyvendintomis siekiant išvengti nėštumo, taip pat su mokomosios medžiagos gavimu ir (arba) naudojimu pagal nėštumo prevencijos programą. Vaisto vartojimo tyrimo ir apklausų protokolai per nustatytą terminą turėtų būti pateikti PRAC pagal Direktyvos 2001/83/EB 107n straipsnio 1 dalį.

Taip pat sutarta dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) ir komunikacijos plano, kuriais siekiama informuoti atitinkamus sveikatos priežiūros specialistus apie pirmiau nurodytas naujas rekomendacijas ir rizikos mažinimo priemones, dėl kurių buvo sutarta.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, atitinkamai įgyvendintos sutartos registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos ir kitos rizikos mažinimo priemonės.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą, kuri buvo pradėta remiantis farmakologinio budrumo duomenimis apie vaistus, kurių sudėtyje yra topiramato;
- PRAC peržiūrėjo visus šios peržiūros procedūros metu pateiktus duomenis, susijusius su neurologiniais vystymosi sutrikimais (NVS), ir dar peržiūrėjo naujus svarbius duomenis apie

žinomą sunkių vaisiaus vystymosi ydų (SVVY) riziką. Tie duomenys – tai registruotojų raštu pateikti atsakymai, turima papildoma literatūra ir konsultacijų su SAG-N rezultatai;

- PRAC pritarė šiuo metu turimoms žinioms, kad SVVY ir vaisiaus augimo sulėtėjimas yra nustatyti kaip šio vaisto vartojimo keliamą riziką;
- PRAC nusprendė, kad vaikams, kurių epilepsija sergančios motinos nėštumo metu vartojo topiramatą, gali kilti didesnė NVS, įskaitant ASS, protinę negalią ir DTHS, riziką, palyginti su vaikais, kurių epilepsija sergančios motinos nėštumo metu nevartojo vaistų nuo epilepsijos. Tačiau šiame etape nebuvo galima padaryti jokios galutinės išvados, nes šiuo klausimu turimų epidemiologinių tyrimų duomenų analizės rezultatai yra prieštaringi. Todėl NVS reikėtų vertinti kaip svarbią galimą riziką vartojant topiramatą nėštumo metu;
- atsižvelgdamas į naują galimą NVS riziką, kartu su žinoma SVVY ir vaisiaus augimo sulėtėjimo rizika, PRAC priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones, t. y. nėštumo prevencijos programą, kuria būtų siekiama sumažinti topiramato poveikio *in utero* atvejų;

nors PRAC patvirtino nėštumą ir vaisingo amžiaus moteris, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos priemonių, kaip kontraindikacijas skiriant šį vaistą pagal migrenos ir antsvorio gydymo indikacijas, komitetas taip pat rekomendavo nustatyti šias kontraindikacijas skiriant vaistą ir pagal epilepsijos indikaciją. Dėl epilepsijos PRAC taip pat sutarė, kad nėštumo kontraindikacija būtų taikoma, nebent nebūtų kitų pacientėms tinkamų vaistų, ir būtų taikoma vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos priemonių. Vis dėlto, dėl pastarosios pacienčių grupės nustatyta išimtis – ši kontraindikacija netaikoma pacientėms, kurioms nėra kitų tinkamų vaistų, bet kurios planuoja pastoti ir yra visapusiškai informuotos apie topiramato vartojimo nėštumo metu keliamą riziką;

- PRAC taip pat rekomendavo įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones, t. y. parengti pacientėms skirtą kortelę ir sveikatos priežiūros specialistams skirtą mokomąją medžiagą, įskaitant informuotumo apie riziką didinimui skirtą formą, ir pacientėms skirtą mokomąją medžiagą. Be to, tekstas ant išorinės pakuotės papildytas įspėjimu;
- PRAC pareikalavo, kad vienkomponenčių topiramato vaistinių preparatų registruotojai atliktų poregistracinius tyrimus, kad galėtų įvertinti įgyvendintų priemonių veiksmingumą ir įvertinti sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų žinių apie riziką ir rizikos mažinimo priemones, kurios buvo įgyvendintos atlikus šią peržiūrą, lygį.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įvykdytos sutartos registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos, padaryti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įgyvendintos kitos pirmiau nurodytos rizikos mažinimo priemonės.

Todėl komitetas rekomendavo keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, registracijos pažymėjimų sąlygas.

PRAC taip pat sutarė dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams turinio ir komunikacijos plano, pagal kurį šis pranešimas bus išplatintas.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMDh pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

Dėl aiškumo papildomos rizikos mažinimo priemonės atskirai išvardytos aptariant su rizikos valdymo planu susijusio reikalavimo sąlygą.

Bendroji išvada

Dėl šios priežasties CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau nurodytos sąlygos.

Todėl CMD(h) rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, registracijos pažymėjimų sąlygas.