

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Topiramāts ir farmakoterapeitiskās grupas pretepilepsijas līdzeklis (anatomiski terapeitiski ķīmiskās (ATĶ) klasifikācijas sistēmas kods: N03AX11). Topiramāts ir pretepilepsijas līdzeklis (PEL), kas bloķē nātrija jonu kanālus, samazina membrānu depolarizāciju caur amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazopropionskābi (AMPA)/glutamāta receptoru apakštipiem, uzlabo gamma-aminosviestskābes (GABA)(A) receptoru aktivitāti un ir vājš karboanhidrāzes inhibitors. Precīzs darbības mehānisms nav zināms.

Topiramāts pirmo reizi tika apstiprināts 1995. gada jūlijā Apvienotajā Karalistē. Zāles, kas satur topiramātu kā vienkomentu, pašlaik ir reģistrētas visās Eiropas Savienības (ES)/Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) dalībvalstīs. Topiramāta vienkomentu ir indicēts krampju ārstēšanai un migrēnas profilaksei. 2021. gada jūnijā Dānijā, Somijā, Islandē, Norvēģijā, Polijā un Zviedrijā ar decentralizētu procedūru (SE/H/1963/001-004/DC) tika reģistrēts fiksētas devas kombinētais preparāts, kas satur topiramātu/fentermīnu, aptaukošanās un liekā svara ārstēšanai noteiktos apstākļos.

Ir vispārārtīts, ka topiramāts ir teratogēns pelēm, žurkām, trušiem un cilvēkiem. Cilvēkiem topiramāts šķērso placentu un līdzīgas koncentrācijas ir konstatētas nabassaitē un mātes asinīs. Turklāt ir zināms, ka no grūtniecības reģistriem iegūtie klīniskie dati liecina, ka zīdaiņiem, kas pakļauti topiramāta monoterapijai, ir trīskārt lielāks iedzimtu anomāliju risks, tostarp lūpas un augslēju šķeltnes, hipospādijs un mikrocefālijs risks, kas jau bija atspoguļots zāļu aprakstā. Informācija par zālēm, kas satur topiramāta vienkomentu, jau ietvēra informāciju par šiem riskiem, un tika aprakstīti vairāki pasākumi iedarbības samazināšanai grūtniecēm. Attiecībā uz topiramāta/fentermīna kombināciju papildus zāļu aprakstā ir pieejams izglītojošs materiāls veselības aprūpes speciālistiem, kā arī pacientiem, tostarp par nopietnu nevēlamu dzemdību iznākumu risku pēc topiramāta iedarbības *in utero* un riska mazināšanas pasākumiem. Turklāt ir veikts zāļu lietošanas pētījums, lai noskaidrotu, cik efektīvi ir riska mazināšanas pasākumi, lai izvairītos no lietošanas grūtniecības laikā.

2022. gadā literatūrā¹ tika publicēts Bjørk et al. farmakoepidemioloģisks pētījums par neiroloģiskās attīstības traucējumiem (NAT), kas saistīti ar vairāku PEL *in utero* iedarbību, pamatojoties uz datiem no Ziemeļvalstu reģistriem, kas savākti laikā no 1996. gada līdz 2017. gadam. Pētījumā bija iekļauti 4,5 miljoni mātes un bērna pāri, tostarp gandrīz 25 000 bērnu, kuri *in utero* bija pakļauti vismaz vienam PEL un turpināja šo terapiju vidēji līdz astotajam dzīves gadam. Pētījuma rezultāti liecināja par paaugstinātu autismas spektra traucējumu (AST) un intelektuālās attīstības traucējumu (IAT) risku bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietoja topiramātu.

Pamatojoties uz Bjørk et al., 2022. gada jūnija pētījuma rezultātiem, Francija (ANSM) 2022. gada jūnijā uzsāka signāla procedūru Eiropas līmenī, lai novērtētu NAT risku topiramāta *in utero* iedarbības dēļ. Pēc sākotnējās izvērtēšanas Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejā tika uzskatīts, ka ir pamatoti rūpīgi izvērtēt NAT potenciālo risku. Francija (ANSM) 2022. gada 22. augustā uzsāka pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, pamatojoties uz farmakovigilances datiem, un lūdza PRAC novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi, ņemot vērā zināmo lielo iedzimto anomāliju (MCM) risku attiecībā uz topiramātu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu (WCP) visās terapeitiskajās indikācijās, un sniegt ieteikumu par to, vai šo zāļu tirdzniecības atļaujas būtu jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatceļ.

¹Bjørk MH, ZOEGA H, Leinonen MK, et al., "Association of prenatal exposure to antiepileptic medication with risk of autism and intellectual Disability", JAMA Neurol. 2022, 79(7):672-681. Publicēts tiešsaistē, 2022. gada 31. maijā. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

PRAC 2023. gada 31. augustā pieņēma ieteikumu, ko saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu izskatīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMDh).

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

PRAC uzskatīja, ka šīs pārvērtēšanas procedūras ietvaros pārskatītie dati neapšaubā topiramātu saturošu zāļu iedarbīgumu, jo netika darīti pieejami jauni dati, kas mainītu jau konstatēto zāļu ieguvumu attiecīgajās apstiprinātajās indikācijās.

Attiecībā uz riskiem PRAC pārskatīja visus datus, kas iesniegti šīs pārskatīšanas laikā saistībā ar NAT, un turpmāk pārskatīja jaunus nozīmīgus datus par zināmo MCM risku. Šie dati ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku (RAĪ) rakstiski iesniegtās atbildes, papildus pieejamo literatūru un konsultāciju ar Neiroloģijas zinātnisko padomdevēju grupu (SAG-N) rezultātus.

Attiecībā uz NAT Komiteja uzskatīja, ka trīs farmakoepidemioloģiskiem pētījumiem ir būtiska nozīme šā iespējamā riska novērtēšanā, jo šie pētījumi tika veikti ar noderīgiem datu avotiem, tiem bija atbilstoši dizainparaugi un tie bija labi veikti.

Björk et al. 2022. gada pētījums tika veikts labi izveidotos valsts uz iedzīvotājiem balstītos veselības aprūpes reģistros piecās Ziemeļvalstīs, kurās ir līdzīgs veselības aprūpes konteksts un veselības datu struktūras. Attiecībā uz topiramātu lielāka NAT rezultātu sastopamība tika novērota to māšu bērniem, kurām bija epilepsija un kuras bija pakļautas topiramāta iedarbībai grūtniecības laikā, salīdzinājumā ar neekspozētu māšu bērniem ar epilepsiju. Pieejamo datu papildu pārskatīšana liecina, ka būtiska daļa no šīs palielinātās NAT rezultātu rašanās ir saistīta ar spēcīgiem atlases mehānismiem, kas ir pamatā nelielai grūtniecības iestāšanās daļai ar topiramātu, lai gan tiek uzskatīts, ka pēc pirmsdzemdību iedarbības var rasties topiramāta cēloniska loma NAT izstrādē. Tomēr nebija iespējams noteikt aprēķinātā relatīvā riska daļu, kas faktiski ir saistīts ar topiramātu, vai pamatā esošā pacienta un/vai slimības īpašību dēļ, tādēļ kopumā šie pierādījumi joprojām ir vāji.

Dreier et al. pētījums 2023. gadā² tika veikts būtībā tajā pašā datu kopā kā Björk et al. 2022. gada pētījums, bet bija vērsts tikai uz mātēm ar epilepsiju. Šajā pētījumā tika novērots palielināts uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma (UDHS) gadījumu skaits bērniem, kuri in utero bija pakļauti topiramāta iedarbībai, salīdzinot ar mātēm/bērniem, kuri nebija pakļauti AED iedarbībai. Turklāt šajā pētījumā tika novērotas arī lielākas punktu aplēses attiecībā uz AST un IAT, lai gan tās nebija statistiski nozīmīgas. Kopumā Björk et al. 2022. gada un Dreier et al. 2023. gada pētījumi liecina, ka AST, IAT vai UDHS izplatība ir 2 līdz 3 reizes lielāka gandrīz 300 bērniem, kuru mātēm ir epilepsija, kas in utero tiek pakļauti topiramāta iedarbībai, salīdzinot ar bērniem, kuru mātēm ir epilepsija, bet kas nav pakļauti PEL iedarbībai. Tāpat kā Björk et al. 2022. gada pētījumā, arī šajā pētījumā nav skaidrs, kādā mērā šo NAT risku izraisa topiramāta iedarbība vai citi riska faktori, kas ir izplatītāki mātēm, kuras pakļautas topiramāta iedarbībai. Tomēr PRAC uzskatīja, ka šie dati ir pietiekami pārliecinoši, lai tos varētu atspoguļot zāļu informācijā.

Hernandez-Diaz et al. 2022. gada pētījums³ bija kohortas pētījums par grūtniecēm un viņu bērniem, kas veikts ASV veselības aprūpes izmantošanas datubāzēs. Kopumā tika identificētas 2469 grūtniecības, kas bija pakļautas topiramāta iedarbībai, un no tām 1030 grūtniecības bija mātēm ar epilepsiju. Šajā pētījumā tika analizēti arī dati gan par lamotrigīnu, gan valproātu. Lamotrigīna iedarbība ir īpaši svarīga, lai novērstu maldināšanu pēc indikācijas, jo šī viela tiek plaši uzskatīta par

²Dreier JW, Björk M, Alvestad S, et al., "Prenatal Exposure to antiepileptic Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders", JAMA Neurol. Publicēts tiešsaistē 2023. gada 17. aprīlī. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Tiešsaistē pirms drukāšanas. PMID: 37067807

³Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), In: ICPE 2022. gada kopsavilkums, 38. starptautiskā konference par farmakoepidemioloģiju un terapeitisku riska pārvaldību (ICPE), Kopenhāgena, Dānija, 2022. gada 26.–28. augusts. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47

drošu augļa attīstībai. Šīs analīzes ietvēra 7130 grūtniecību, kas bija pakļautas lamotrigīna iedarbībai, no kurām 3134 bija mātes ar epilepsiju. Palielinātais NAT risks, kas novērots bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas valproātu, var pamatot analīzes attiecībā uz testa jutīgumu, ņemot vērā vispāratzīto paaugstināto NAT risku. Attiecībā uz valproātu tika novērots paredzamais apdraudējuma koeficientu (HR) pieaugums attiecībā uz NAT rezultātiem. Tomēr šajā pētījumā netika uzrādīts paaugstināts HR līmenis attiecībā uz neiroloģiskās attīstības iznākumiem sievietēm ar epilepsiju, kuras tika pakļautas topiramāta vai lamotrigīna iedarbībai *in utero*. Tas apstiprina, ka citi faktori, kas nav topiramāta iedarbība, vismaz daļēji izskaidro palielināto neiroloģiskās attīstības iznākumu, salīdzinot *in utero* iedarbībai pakļautos bērnus ar bērniem no vispārējās populācijas, kuri nav bijuši pakļauti iedarbībai. PRAC uzskatīja, ka šajā pārskatā šis pētījums ir īpaši svarīgs, ņemot vērā lielo skaitu grūtniecību, kuras lietoja topiramātu, atbilstošu plānojumu, bērnu apsekošanas attiecīgo ilgumu astoņu gadu laikā, nozīmīgu nozīmīgu notikumu daļu un atbilstošu uzmanību neobjektivitātes kontrolei.

Kopumā, lai gan nav iespējams izdarīt skaidrus secinājumus par NAT risku, ņemot vērā pašlaik pieejamo datu pretrunīgos rezultātus, PRAC secināja, ka NAT ir jāuzskata par nozīmīgu potenciālu risku topiramāta lietošanai grūtniecības laikā un ka šo trīs novērošanas pētījumu dati ir jāatspoguļo visu topiramātu saturošo zāļu informācijā.

Attiecībā uz iedzimtām anomālijām un augļa augšanas ierobežojumiem tie ir vispāratzīti identificēti riski pēc topiramāta ekspozīcijas dzemdē, un tie jau ir atspoguļoti visu topiramātu saturošu zāļu informācijā. Papildu pierādījumi no Cohen et al. 2023. gada⁴, un Hernandez-Diaz 2017. gada⁵ pētījumiem vēl vairāk apstiprina riskus saistībā ar nopietniem nevēlamiem dzimstības iznākumiem, lietojot topiramātu, un sniedz papildu skaidrību par šo risku nozīmīgumu. Pieejamie dati liecina, ka sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja topiramātu, 4 līdz 9 no katriem 100 bērniem bija iedzimti defekti, salīdzinot ar 1 līdz 3 no katriem 100 bērniem, kas dzimuši sievietēm, kuras šādu ārstēšanu nesaņēma. Turklāt aptuveni 18 bērni no katriem 100 bija mazāki un svēra mazāk, nekā bija paredzēts dzimšanas brīdī, kad mātes bija lietojušas topiramātu grūtniecības laikā, salīdzinājumā ar 5 bērniem no katriem 100, kas dzimuši mātēm bez epilepsijas un nelietojot pretepilepsijas zāles. PRAC uzskatīja, ka šie rezultāti būtu jāatspoguļo visu topiramātu saturošu zāļu aprakstā.

Attiecībā uz riska mazināšanas pasākumiem, kas saistīti ar šiem riskiem, PRAC apstiprināja jau ieviestos pasākumus un ieteica vēl vairāk pastiprināt kontrindikācijas. Komiteja arī vienojās par turpmāku riska mazināšanas pasākumu un instrumentu īstenošanu grūtniecības novēršanas programmas veidā. Zāļu aprakstā veica arī vairākus šo pasākumu precīza formulējuma grozījumus, lai nodrošinātu lielāku skaidrību.

Tādējādi PRAC apstiprināja kontrindikācijas grūtniecības laikā, kad topiramātu lieto migrēnas profilaksei vai aptaukošanās vai liekā svara ārstēšanai. Turklāt visās indikācijās jau ir ieviesti ieteikumi par grūtniecības testēšanu pirms sieviešu ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas un par nepieciešamību izmantot ļoti efektīvu kontracepcijas metodi. Ir pieejami arī norādījumi par nepieciešamību sievietēm būt pilnībā informētām par riskiem, kas saistīti ar topiramāta lietošanu grūtniecības laikā.

Turklāt Komiteja ieteica ieviest kontrindikācijas epilepsijas indikācijā. Lai gan SAG-N neuzskatīja, ka ir pietiekami daudz pierādījumu, lai pamatotu kontrindikāciju par topiramāta lietošanu grūtniecības laikā un epilepsijas ārstēšanai sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, PRAC uzskatīja, ka kontrindikācija grūtniecības laikā ir pamatota, ja vien nav piemērotas alternatīvas ārstēšanas, kā arī ja sievietes ar reproduktīvo potenciālu neizmanto ļoti efektīvu kontracepciju. Pēdējā minētajā grupā PRAC piekrita ieviest izņēmumu attiecībā uz sievietēm, kurām nav piemērotas alternatīvas, bet kuras plāno

⁴Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., "Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations", *Ann Neurol*, 2023, 93:551–562

⁵Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al., "Augļa augšana un priekšlaicīgas dzemdības grūtniecēm saistībā ar pretepilepsijas zālēm", *Ziemeļamerikas pretepilepsijas līdzekļu grūtniecības reģistrs*, *Ann Neurol*, 2017 Sept;82 (3):457–465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694

grūtniecību un kuras ir pilnībā informētas par topiramāta lietošanas risku grūtniecības laikā. Tas atbilst SAG-N nostājai.

Attiecībā uz epilepsijas indikāciju *PRAC* arī apstiprināja pašlaik sniegto ieteikumu apsvērt alternatīvas terapeitiskās iespējas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanā un informāciju par nekontrolētas epilepsijas risku grūtniecībai. *PRAC* apstiprināja pašreizējos ieteikumus, proti, ka sievietēm, kuras plāno grūtniecību, ir nepieciešams pirmskoncepta apmeklējums, lai atkārtoti novērtētu ārstēšanu ar topiramātu un apsvērtu citas terapeitiskās iespējas, kā arī to, ka pacientēm grūtniecības gadījumā nekavējoties jāinformē ārsts un ka pacientēm kopā ar ārstu būtu jāizlemj, vai topiramāta ārstēšana grūtniecības laikā būtu jāturpina.

Turklāt *PRAC* piekrita, ka sievietēm dzimuma bērniem un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšana ar topiramātu ir jāsaņem un jāuzrauga ārstam ar pieredzi epilepsijas vai migrēnas ārstēšanā. Kā uzsvērts SAG-N, topiramāts nav ne pirmās līnijas zāles epilepsiskiem traucējumiem, ne vienīgā iespēja attiecībā uz kādu konkrētu sindromu. Tādēļ sievietēm dzimuma bērniem un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas. Attiecībā uz topiramāta/fentermīna fiksētās devas kombinācijas zālēm *PRAC* apstiprināja pašreizējo ieteikumu, ka ārstēšana būtu jāsaņem un jāuzrauga klīnicistam, kuram ir pieredze aptaukošanās ārstēšanā. Visās indikācijās vismaz reizi gadā atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība ārstēties ar topiramātu, lai apstiprinātu, ka tiek ievērota grūtniecības novēršanas programma.

Pamatojoties uz pārskatu par potenciāli klīniski nozīmīgu mijiedarbību starp topiramātu un sistēmiskajiem hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem, *PRAC* kā piesardzības pasākumu ieteica sievietēm, kas izmanto sistēmiskus hormonālos kontracepcijas līdzekļus, ieteikt izmantot arī barjermetodi, lai nodrošinātu ļoti efektīvu kontracepciju. Ņemot vērā nepieciešamību aptvert vismaz vienu menstruālo ciklu un nodrošināt, ka topiramāts ir pienācīgi attīrīts no organisma, Komiteja arī ieteica atjaunināt visu topiramātu saturošu zāļu informāciju, lai atspoguļotu nepieciešamību turpināt kontracepciju vismaz četras nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Indikācijās, kas attiecas uz topiramāta lietošanu sievietēm ar epilepsiju vai migrēnas profilaksei, ir papildus uzsvērts, ka zāļu parakstītājiem jānodrošina, lai sievietēm dzimuma bērnu vecāks(-i)/aprūpētājs(-i) saprastu, ka pēc tam, kad bērnam ir pirmā menstruācija, ir jāsaņem ar speciālistu. Tajā laikā pacientam un vecākam(-iem)/aprūpētājam(-iem) ir jāsaņem visaptveroša informācija par risku, ko rada topiramāta iedarbība *in utero*, un par nepieciešamību lietot ļoti efektīvu kontracepciju, tiklīdz tas ir nepieciešams.

Turklāt Komiteja uzskatīja par nepieciešamu ieviest papildu riska mazināšanas pasākumus un instrumentus kā izglītojošus materiālus veselības aprūpes speciālistiem veselības aprūpes speciālistu rokasgrāmatas veidā, tostarp riska apzināšanās veidlapu, kas jāaizpilda kopā ar pacientu, un pacientiem pacienta rokasgrāmatas veidā. Šie pasākumi tiek veikti, lai uzlabotu veselības aprūpes speciālistu un pacientu informētību par nelabvēlīgiem iznākumiem pēc topiramāta *in utero* iedarbības un uzsvērtu grūtniecības novēršanas programmas pasākumus, kuras mērķis ir samazināt iedarbību uz grūtniecību ārstēšanas laikā ar topiramātu saturošām zālēm.

Komiteja arī ieteica ievietot pacienta karti ārējā iepakojuma iekšpusē vai piestiprināt pie tās, kā arī brīdinājumu uz ārējā iepakojuma, lai brīdinātu sievietes ar reproduktīvo potenciālu par grūtniecības risku topiramāta lietošanas laikā. *PRAC* atzīmēja, ka SAG-N apsprieda piktogrammas izmantošanu, bet par šo iespējamo pasākumu netika panākta vienprātība. *PRAC* uzskatīja, ka vizuālos simbolus dalībvalstīs var interpretēt atšķirīgi. *PRAC* arī norādīja, ka savas kompetences ietvaros valstu kompetentās iestādes var nolemt attiecīgā gadījumā īstenot piktogrammu valsts līmenī. Tika arī norādīts, ka valstu kompetentās iestādes var lemt par pa tālruni nosūtītu brīdinājumu izmantošanu zāļu informācijā valsts līmenī atbilstoši situācijai.

Visbeidzot, Komiteja uzskatīja, ka jāpieprasa, lai topiramāta vienkomponenta zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieki īstenotu papildu farmakovigilances darbības zāļu lietošanas pētījuma veidā, lai novērtētu īstenoto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, īpašu uzmanību pievēršot grūtniecības novēršanai un topopamīda izrakstīšanas modeļu turpmākai raksturošanai grūtniecības novēršanas mērķa pacientu grupā. Turklāt topiramāta vienkomponenta zāļu reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jāveic veselības aprūpes speciālistu un pacientu aptaujas, lai novērtētu viņu zināšanas un rīcību, kā piemērojams attiecībā uz topiramāta lietošanas risku grūtniecības laikā un pasākumiem, kas ieviesti, lai novērstu grūtniecību, kā arī izglītojošo materiālu saņemšanu/lietošanu kā daļu no grūtniecības novēršanas programmas. Zāļu lietošanas pētījuma un apsekojumu protokoli ir jāiesniedz Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 1. punktu atbilstoši saskaņotajiem termiņiem.

Tika panākta vienošanās arī par tiešu paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) kopā ar komunikācijas plānu, lai informētu attiecīgos veselības aprūpes speciālistus par jaunajiem ieteikumiem un riska mazināšanas pasākumiem, par kuriem panākta vienošanās, kā aprakstīts iepriekš.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskatīja, ka topiramātu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja vien tiks veikti saskaņotie zāļu informācijas grozījumi, attiecīgā gadījumā saskaņotie nosacījumi attiecībā uz tirdzniecības atļaujām un citi riska mazināšanas pasākumi.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, pamatojoties uz farmakovigilances datiem par topiramātu saturošām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja visus šīs pārskatīšanas laikā iesniegtos datus saistībā ar NAT risku un turpmāk pārskatīja jaunus nozīmīgus datus par zināmo MCM risku. Šie dati ietvēra reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstiski iesniegtās atbildes, papildus pieejamo literatūru un apspriešanās ar SAG-N rezultātus.
- *PRAC* apstiprināja pašlaik zināmo informāciju, ka MCM un augļa augšanas ierobežojumi ir identificētie riski.
- *PRAC* uzskatīja par iespējami lielāku NAT, tostarp AST, IAT vai UDHS, risku bērniem, kas dzimuši mātēm ar epilepsiju un kas tikuši pakļauti topiramīdam *in utero*, salīdzinot ar bērniem, kas dzimuši mātēm ar epilepsiju un kas netika pakļautas PEL iedarbībai. Tomēr šajā posmā nav iespējams izdarīt galīgus secinājumus, jo par šo jautājumu pieejamie epidemioloģisko pētījumu dati liecina par pretrunīgiem rezultātiem. Tāpēc NAT ir jāuzskata par būtisku potenciālo risku topiramāta lietošanai grūtniecības laikā.
- Ņemot vērā jauno potenciālo NAT risku, ko papildina zināmie MCM riski un augļa augšanas ierobežojumi, *PRAC* secināja, ka ir nepieciešams īstenot papildu riska mazināšanas pasākumus grūtniecības novēršanas programmas veidā, lai samazinātu topiramāta iedarbību *in utero*.

Lai gan *PRAC* apstiprināja kontrindikācijas grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kas neizmanto ļoti efektīvu kontracepciju migrācijas indikācijās un liekā svara ārstēšanā, Komiteja arī ieteica izmantot kontrindikācijas epilepsijas indikācijā. Epilepsijas gadījumā *PRAC* arī vienojās, ka ir piemērojama kontrindikācija grūtniecības laikā, ja vien nav pieejama neviena piemērota alternatīva ārstēšana, kā arī sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto ļoti efektīvu kontracepciju. Tomēr pēdējā minētajā grupā ir iekļauts izņēmums attiecībā uz sievietēm, kurām nav piemērotas alternatīvas, bet kuras plāno grūtniecību un kuras ir pilnībā informētas par topiramāta lietošanas risku grūtniecības laikā.

- *PRAC* arī ieteica papildu riska mazināšanas pasākumus, kas ietver pacienta karti un izglītojošus materiālus veselības aprūpes speciālistiem, tostarp riska izpratnes veidlapu, un pacientiem. Brīdinājums tika pievienots arī ārējam iepakojumam.
- *PRAC* pieprasīja topiramāta vienkomponta zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekiem veikt pēcreģistrācijas pētījumus, lai novērtētu īstenoto pasākumu efektivitāti, un novērtēt veselības aprūpes speciālistu un pacientu zināšanu līmeni par riskiem un riska mazināšanas pasākumiem, kas ieviesti šīs pārskatīšanas rezultātā.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskatīja, ka topiramātu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek ievēroti saskaņotie reģistrācijas apliecību nosacījumi, saskaņotie zāļu informācijas grozījumi un citi iepriekš aprakstītie riska mazināšanas pasākumi.

Tāpēc Komiteja iesaka veikt izmaiņas topiramātu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.

PRAC arī vienojās par vēstules veselības aprūpes speciālistiem saturu, kā arī par tās izplatīšanas komunikācijas plānu.

***CMDh* nostāja**

CMDh ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Skaidrības labad papildu riska mazināšanas pasākumi ir uzskaitīti atsevišķi pie nosacījuma par RPP prasību.

Vispārīgs secinājums

CMDh attiecīgi uzskata, ka topiramātu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā un tiek ievēroti iepriekš aprakstītie nosacījumi.

Tāpēc *CMDh* iesaka mainīt topiramātu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumus.