

Anness II
Konkluzjonijet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Topiramate jappartjeni għall-grupp farmakoterapewtiku ta' antiepilettiċi (kodiċi tas-sistema ta' klassifikazzjoni ta' sustanzi kimiċi terapewtiċi anatomiċi (ATC): N03AX11). Topiramate huwa mediċina antiepilettika (AED) li timblokka kanali tas-sodium mimlija vultaġġ, tnaqqas id-depolarizzazzjoni tal-membrana permezz ta' -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)/sottotipi tal-kainat ta' riċetturi ta' glutamate, issaħħaħ l-attività tar-riċettur ta' aċidu gamma-aminobutyric (GABA)(A) u hija inibitur dgħajjef ta' anhydrase karboniku. Il-mekkanizmu ta' azzjoni preċiż mhux magħruf.

Topiramate ġie approvat għall-ewwel darba f'Lulju 1995 fir-Renju Unit. Il-prodotti mediċinali li fihom topiramate bħala monokomponent bħalissa huma awtorizzati fl-Istati Membri kollha tal-Unjoni Ewropea (UE) / taż-Żona Ekonomika Ewropea (ŻEE). Il-monokomponent Topiramate huwa indikat fit-trattament ta' aċċessjonijiet u bħala profilassi tal-emigranja. F'Ġunju 2021, prodott ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fih topiramate/phentermine ġie awtorizzat permezz ta' proċedura deċentralizzata (SE/H/1963/001-004/DC) fid-Danimarka, fil-Finlandja, fl-Iżlanda, fin-Norveġja, fil-Polonja u fl-Iżvezja għat-trattament tal-obeżità u l-piż żejjed taħt ċerti kundizzjonijiet.

Huwa stabbilit sew li topiramate huwa teratoġeniku fil-ġrieden, fil-firien, fil-fniek u fil-bnedmin. Fil-bnedmin, topiramate jgħaddi mill-plaċenta u konċentrazzjonijiet simili nstabu fil-korda umbilicali u fid-demem tal-omm. Huwa magħruf ukoll li d-*data* klinika mir-reġistri tat-tqala tindika li t-trabi esposti għal monoterapija b'topiramate għandhom riskju miżjud ta' 3 darbiet ta' malformazzjonijiet konġenitali, inklużi xoffa u palat maqsuma, ipospadiji u mikroċefaliya, li diġà kien rifless fl-informazzjoni dwar il-prodott. L-informazzjoni dwar il-prodott għall-prodotti ta' monokomponent topiramate diġà kien fiha informazzjoni dwar dawn ir-riskji u ġew deskritti numru ta' miżuri biex jitnaqqas l-esponiment ta' nisa tqal. Għall-prodott ta' kombinazzjoni topiramate/phentermine, flimkien mal-informazzjoni dwar il-prodott, hemm materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa kif ukoll għall-pazjenti, li jinkludi r-riskju għal riżultati ta' twelid avversi serji wara esponiment fil-ġuf għal topiramate, u l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju. Barra minn hekk, hemm fis-seħh studju dwar l-użu tal-mediċina biex jindirizza l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju biex jiġi evitat l-użu fit-tqala.

Fl-2022, ġie ppubblikat studju farmakoepidemjoloġiku minn Bjørk *et al.*, 2022¹ fil-letteratura dwar disturbi fl-iżvilupp newroloġiku (NDGs) assoċjati ma' esponiment fil-ġuf għal diversi AED abbażi ta' *data* minn reġistri Nordiċi miġbura bejn l-1996 u l-2017. L-istudju inkluda 4.5 miljun par ta' omm-tfal inkluż kważi 25 000 tifel u tifla esposti fil-ġuf għal tal-inqas AED waħda u segwiti sat-tmien sena ta' ħajja tagħhom bħala medja. Ir-riżultati tal-istudju ssuġġerew riskju akbar ta' disturbi tal-ispettru tal-awtiżmu (ASD) u diżabilità intellettuali (ID) fit-tfal li l-ommijiet tagħhom kienu qed jieħdu topiramate matul it-tqala.

Abbażi tar-riżultati tal-istudju minn Bjørk *et al.*, 2022, Franza (ANSM) bdiet proċedura ta' sinjal fil-livell Ewropew f'Ġunju 2022 biex tevalwa r-riskju ta' NDDs minħabba esponiment fil-ġuf għal topiramate. Wara l-evalwazzjoni inizjali fil-PRAC, ġiet ikkunsidrata bħala ġġustifikata valutazzjoni bir-reqqa tar-riskju potenzjali ta' NDD. Fit-22 ta' Awwissu 2022, Franza (ANSM) tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li rriżulta minn *data* dwar il-farmakovigilanza u talbet lill-PRAC jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq filwaqt li jitqies ir-riskju magħruf ta' malformazzjonijiet konġenitali maġġuri (MCMs) fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott li fihom topiramate f'nisa tqal u nisa b'potenzjal li jista' jkollhom it-tfal (WCP) fl-indikazzjonijiet terapewtiċi kollha u biex tinħareġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

¹ Bjørk 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. Ippubblikat online fl-31 ta' Mejju 2022,. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fl-31 ta' Awwissu 2023 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, f'konformità mal-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Il-PRAC ikkunsidra li d-*data* rieżaminata fil-kuntest ta' din il-proċedura ta' riferiment ma tpoġġix f'dubju l-effikaċja tal-prodotti li fihom topiramate peress li ma saret disponibbli l-ebda *data* ġdida biex jinbidel il-benefiċċju diġà stabbilit tal-prodotti mediċinali fl-indikazzjonijiet approvati rispettivi.

Fir-rigward tar-riskji, il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-*data* sottomessa matul dan ir-rieżami fir-rigward ta' NDDs, u rrieżamina ulterjorment *data* rilevanti ġdida dwar ir-riskju magħruf ta' MCMs. Din id-*data* inkludiet it-tweġibiet sottomessi bil-miktub mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAHs), il-letteratura disponibbli addizzjonali u r-riżultat tal-konsultazzjoni mal-Grupp Xjentifiku Konsultattiv dwar in-Newroloġija (SAG-N).

Fir-rigward tal-NDDs, il-Kumitat ikkunsidra tliet studji farmakoepidemjoloġiċi ta' rilevanza magħgħuri għall-valutazzjoni ta' dan ir-riskju potenzjali, minhabba li dawn l-istudji twettqu f'sorsi ta' *data* utli, kellhom disinji rilevanti u twettqu sew.

L-istudju minn Bjørk *et al.*, 2022 sar f'reġistri tal-kura tas-saħħa nazzjonali stabbiliti sew u bbażati fuq il-popolazzjoni mill-hames pajjiżi Nordiċi, li għandhom kuntesti tal-kura tas-saħħa u strutturi ta' *data* dwar is-saħħa simili. Għal topiramate, ġiet osservata prevalenza oġġla ta' riżultati NDD fi tfal ta' ommijiet bl-epilessija, li kienu ġew esposti għal topiramate matul it-tqala meta mqabbel ma' tfal ta' ommijiet mhux esposti bl-epilessija. Rieżami ulterjuri tad-*data* disponibbli ssuġġerixxa li parti sostanzjali minn din l-okkorrenza miżjuda ta' riżultati NDD hija relatata ma' mekkaniżmi ta' għażla b'saħħithom wara l-proporzjon baxx ta' esponimenti għal topiramate fit-tqala, għalkemm rwol kawżali ta' topiramate għall-iżvilupp ta' NDDs huwa kkunsidrat possibbli wara esponiment ta' qabel it-twelid. Madankollu, ma kienx possibbli li jiġi ddeterminat il-porzjon tar-riskju relattiv stmat li huwa attwalment dovut għal topiramate jew minhabba l-karatteristiċi sottostanti tal-pazjent u/jew tal-marda, għalhekk l-evidenza tibqa' dgħajfa b'mod ġenerali.

L-istudju minn Dreier *et al.*, 2023² twettaq essenzjalment fl-istess sett tad-*data* bħall-istudju ta' Bjørk *et al.*, 2022 iżda ffoka fuq l-ommijiet bl-epilessija biss. F'dan l-istudju, ġiet osservata okkorrenza miżjuda ta' disturb ta' iperattività b'defiċit ta' attenzjoni (ADHD) għat-tfal esposti fil-ġuf għal topiramate meta mqabbla ma' ommijiet/tfal mhux esposti għal AED. Barra minn hekk, dehru wkoll stimi ta' punti oġġla għal ASD u ID f'dan l-istudju, għalkemm ma kinux statistikament sinifikanti. Mehuda flimkien, l-istudji ta' Bjørk *et al.*, 2022 u Dreier *et al.*, 2023 jissuġġerixxu prevalenza oġġla ta' bejn darbtejn u 3 darbiet ta' ASD, ID jew ADHD fi kważi 300 tifel u tifla ta' ommijiet b'epilessija esposti għal topiramate fil-ġuf, meta mqabbla ma' tfal ta' ommijiet b'epilessija mhux esposti għal AED. Simili għal Bjørk *et al.*, 2022, jibqa' wkoll mhux ċar għal dan l-istudju sa liema punt dan ir-riskju oġġla ta' NDDs huwa kkawżat minn esponiment għal topiramate jew fatturi oħra ta' riskju aktar prevalenti f'ommijiet esposti għal topiramate. Madankollu, il-PRAC ikkunsidra li din id-*data* hija b'saħħitha biżżejjed biex tiġi riflessa fl-informazzjoni dwar il-prodott.

L-istudju minn Hernandez-Diaz *et al.*, 2022³ kien studju ta' koorti f'nisa tqal u t-tfal tagħhom imwettaq f'bażijiet tad-*data* dwar l-użu tal-kura tas-saħħa tal-Istati Uniti. B'mod ġenerali, ġew identifikati 2 469 tqala esposti għal topiramate, u fost dawn, 1 030 tqala kienu f'ommijiet li kellhom epilessija. *Data* kemm għal lamotrigine kif ukoll għal valproate ġiet analizzata wkoll f'dan l-istudju. L-esponimenti għal

²Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, *et al.*, "Prenatal Exposure to antiepileptic Medication and Incidence of child and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders", JAMA Neurol. Ippubblikat online fis-17 ta' April, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online qabel l-istampar. PMID: 37067807

³Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, *et al.*, Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopment Disorders in Children. (2022), In: ASTRATTI tal-ICPE 2022, it-38 Konferenza Internazzjonali dwar il-Farmakoepidemjoloġija u l-Gestjoni tar-Riskju Terapewtiku (ICPE), Copenhagen, id-Danimarka, 26–28 ta' Awwissu, 2022. Pharmacoepidemjol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2: 3–678, astratt 47

lamotrigine huma ta' rilevanza partikolari biex jindirizzaw konfużjoni bl-indikazzjoni, peress li din is-sustanza hija kkunsidrata b'mod komuni li hija sigura għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. Dawn l-analizzijiet kienu jinkludu 7 130 tqala esposti għal lamotrigine, li fosthom 3 134 kienu f'ommijiet li kellhom l-epilessija. Ir-riskju miżjud ta' NDDs osservat fit-tfal ta' ommijiet tqal esposti għal valproate jista' jappoġġa l-analizi tas-sensittività tal-assaġġ bir-riskju miżjud stabbilit sew tiegħu għal NDDs. Għal valproate, ġew osservati żidiet mistennija fil-proporzjonijiet ta' periklu (HRs) għar-riżultati ta' NDD. Madankollu, dan l-istudju ma weriex zieda fl-HRs għar-riżultati tal-iżvilupp newroloġiku fi tfal ta' nisa bl-epilessija esposti għal topiramate jew għal lamotrigine fil-ġuf. Dan jappoġġa l-fatt li fatturi oħrajn minbarra l-esponiment għal topiramate jispjegaw, tal-inqas parzjalment, l-okkorrenza miżjuda ta' riżultati ta' żvilupp newroloġiku meta t-tfal esposti fil-ġuf għal topiramate jitqabblu ma' tfal mhux esposti mill-popolazzjoni ġenerali. Il-PRAC ikkunsidra li dan l-istudju huwa ta' importanza partikolari f'dan ir-rieżami minħabba n-numru kbir ta' tqaliet esposti għal topiramate, id-disinn xieraq tiegħu, it-tul rilevanti tas-segwitu tat-tfal fuq perjodu ta' 8 snin, proporzjon notevoli ta' avvenimenti rilevanti u attenzjoni xierqa għall-kontroll tal-preġudizzju.

B'mod ġenerali, filwaqt li ma setgħet tinstiet l-ebda konklużjoni soda dwar ir-riskju ta' NDDs fid-dawl tar-riżultati inkonsistenti tad-*data* disponibbli bħalissa, il-PRAC ikkonkluda li l-NDDs għandhom jiġu kkunsidrati bħala riskju potenzjali importanti għall-użu ta' topiramate matul it-tqala u li d-*data* minn dawn it-tliet studji ta' osservazzjoni għandha tiġi riflessa fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom topiramate.

Fir-rigward tal-malformazzjonijiet konġenitali u r-restrizzjonijiet tat-tkabbir tal-fetu, dawn huma riskji identifikati stabbiliti sew wara esponiment fil-ġuf għal topiramate u diġà huma riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom topiramate. Evidenza addizzjonali mill-istudji minn Cohen *et al.*, 2023⁴ u Hernandez-Diaz, 2017⁵ tkompli tikkonferma r-riskji għal riżultati avversi serji tat-twelid b'topiramate u tipprovdi aktar ċarezza dwar id-daqs ta' dawn ir-riskji. *Data* disponibbli turi li f'nisa li ħadu topiramate matul it-tqala, 4 sa 9 minn kull 100 tifel u tifla kellhom difetti fit-twelid, meta mqabbla ma' 1 sa 3 minn kull 100 tifel u tifla li twieldu minn nisa li ma ħadux tali trattament. Barra minn hekk, madwar 18-il tifel u tifla f'kull 100 kienu iżgħar u ntiżnu inqas milli mistenni fit-twelid meta l-ommijiet kienu ħadu topiramate matul it-tqala, meta mqabbla ma' 5 itfal f'kull 100 tifel u tifla li twieldu minn ommijiet mingħajr epilessija u li ma kinux qed jieħdu medikazzjoni antiepilettika. Il-PRAC kien tal-fehma li dawn ir-riżultati għandhom jiġu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom topiramate.

Dwar il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fir-rigward ta' dawn ir-riskji, il-PRAC ikkonferma l-miżuri diġà fis-seħħ u rrakkomanda t-tiżiżi ulterjuri tal-kontraindikazzjonijiet. Il-Kumitat qabel ukoll dwar l-implimentazzjoni ta' miżuri u għodod ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju fil-forma ta' programm għall-prevenzjoni tat-tqala. Saru wkoll numru ta' emendi tal-formulazzjoni eżatta ta' dawn il-miżuri fl-informazzjoni dwar il-prodott biex tiġi pprovduta aktar ċarezza.

Għalhekk, il-PRAC ikkonferma l-kontraindikazzjonijiet fit-tqala meta topiramate jintuża bħala profilassi tal-emigranja jew għat-trattament tal-obeżità jew tal-piż żejjed. Barra minn hekk, fl-indikazzjonijiet kollha, diġà qed jiġu implimentati diġà pariri dwar l-ittestjar tat-tqala qabel it-trattament tad-WCP u dwar il-ħtieġa għall-użu ta' metodu kontraċettiv effettiv ħafna. Huma disponibbli wkoll dikjarazzjonijiet dwar il-ħtieġa li n-nisa jkunu infurmati b'mod sħiħ dwar ir-riskji bl-użu ta' topiramate matul it-tqala.

Barra minn hekk, il-Kumitat irrakkomanda l-implimentazzjoni ta' kontraindikazzjonijiet fl-indikazzjoni tal-epilessija. Għalkemm is-SAG-N ma kkunsidrax li kien hemm biżżejjed evidenza disponibbli biex

⁴ Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, *et al.*, 'Comparative safety of antiepileptic medication monotherapy for major malformations', *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 drug drugs", *ir-Reġistru tal-Amerika ta' Fuq* dwar Tqala b'Pilloli Antiepilettici, *Ann Neurol*, Settembru 2017; 82 (3): 457-465. doi: 10.1002/ana.25031. PMID:28856694

tappoġġa kontraindikazzjoni dwar l-użu ta' topiramate matul it-tqala u fid-WCP għat-trattament tal-epilessija, il-PRAC ikkunsidra li kontraindikazzjoni fit-tqala hija ġġustifikata sakemm ma jkunx hemm trattament alternattiv xieraq, kif ukoll fid-WCP li ma jużax kontraċezzjoni effettiva ħafna. Għal dan il-grupp tal-aħħar, il-PRAC qabel li jintroduci eċċezzjoni għan-nisa li għalihom ma hemm l-ebda alternattiva xierqa iżda li jippjanaw tqala u li huma infurmati bis-sħiħ dwar ir-riskji li jieħdu topiramate matul it-tqala. Dan huwa konformi mal-pożizzjoni tas-SAG-N.

Fl-indikazzjoni tal-epilessija, il-PRAC ikkonferma wkoll il-parir attwali biex jiġu kkunsidrati għażliet terapewtiċi alternattivi fid-WCP, u l-informazzjoni dwar ir-riskji ta' epilessija mhux ikkontrollata għat-tqala. Il-PRAC ikkonferma l-partijiet ta' parir attwali, jiġifieri l-ħtieġa għal żjara ta' prekonċepiment għan-nisa li jippjanaw tqala biex jivvalutaw mill-ġdid it-trattament b'topiramate u jikkunsidraw għażliet terapewtiċi oħrajn, kif ukoll il-ħtieġa li l-pazjenti jinfurmaw lit-tabib tagħhom minnufih f'każ ta' tqala u li l-pazjenti għandhom jiddeċiedu flimkien mat-tabib tagħhom jekk it-trattament b'topiramate għandux jittkompla matul it-tqala.

Barra minn hekk, il-PRAC qabel li t-trattament b'topiramate ta' tfal nisa u tad-WCP għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib esperjenzat fit-trattament tal-epilessija jew tal-emigranja. Kif enfasizzat mis-SAG-N, topiramate la huwa l-medicina tal-ewwel linja għal disturbi ta' epilessija u lanqas l-unika għażla għal kwalunkwe sindromu partikolari. Għalhekk, għandhom jiġu kkunsidrati għażliet terapewtiċi alternattivi fit-tfal nisa u fid-WCP. Għall-prodott ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' topiramate/phentermine, il-PRAC ikkonferma r-rakkomandazzjoni attwali li t-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-obeżità. Fl-indikazzjonijiet kollha, il-ħtieġa għal trattament b'topiramate għandu jiġi vvalutat mill-ġdid mill-inqas darba fis-sena biex jiġi kkonfermat li l-programm għall-prevenzjoni tat-tqala huwa rispettat.

Abbażi tar-rieżami ta' interazzjoni potenzjalment klinikament rilevanti bejn topiramate u kontraċettivi ormonali sistemici, il-PRAC irrakkomanda bħala miżura ta' prekawżjoni li n-nisa li jużaw kontraċettivi ormonali sistemici għandhom jiġu avżati biex jużaw ukoll metodu ta' kontraċezzjoni barriera biex tiġi żgurata kontraċezzjoni effettiva ħafna. Abbażi tal-ħtieġa li jiġi kopert mill-inqas ciklu mestruwali wieħed u biex jiġi żgurat li topiramate jkun tneħħa b'mod adegwat mill-ġisem, il-Kumitat irrakkomanda wkoll li tiġi aġġornata l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom topiramate biex tirrifletti l-ħtieġa li titkompla l-kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament.

Fl-indikazzjonijiet li jkopru l-użu ta' topiramate fit-tfal nisa bl-epilessija jew bħala profilassi tal-emigranja, huwa enfasizzat ukoll li min jippreskrivi għandu jiżgura li l-ġenitur(i)/min jieħu ħsieb il-pazjent tat-tfal nisa jifhemu l-ħtieġa li jikkuntattjaw speċjalista ladarba t-tfal jesperjenzaw il-menarche. F'dak iż-żmien, il-pazjent u l-ġenitur(i)/min jieħu ħsieb il-pazjent għandhom jiġu pprovduti b'informazzjoni komprensiva dwar ir-riskji minħabba esponiment għal topiramate fil-ġuf u dwar il-ħtieġa li tintuża kontraċezzjoni effettiva ħafna hekk kif ikun rilevanti.

Barra minn hekk, il-Kumitat ikkunsidra li kien meħtieġ li jiġu implimentati miżuri u għodod addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju bħala materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa fil-forma ta' gwida professjonali fil-qasam tal-kura tas-saħħa, inkluża formola ta' sensibilizzazzjoni dwar ir-riskju li għandha timtela mal-pazjent, u għall-pazjenti fil-forma ta' gwida għall-pazjenti. Dawn il-miżuri huma fis-seħh biex iżidu s-sensibilizzazzjoni tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti dwar ir-riskji ta' riżultati avversi wara esponiment fil-ġuf għal topiramate, u biex jenfasizzaw il-miżuri tal-programm ta' prevenzjoni tat-tqala li għandu l-għan li jnaqqas l-esponiment għat-tqala waqt it-trattament bi prodotti li fihom topiramate.

Il-Kumitat irrakkomanda wkoll li kard tal-pazjent titqiegħed ġewwa jew titwaħħal fuq naħa waħda tal-imballaġġ ta' barra kif ukoll twissija fuq l-imballaġġ ta' barra sabiex twissi lid-WCP dwar ir-riskji li tkun tqila waqt li jkun qed jintuża topiramate. Il-PRAC innota li l-użu ta' pittogramma ġie diskuss mis-SAG-N iżda ma ntlahaq l-ebda kunsens dwar din il-miżura possibbli. Il-PRAC ikkunsidra li simboli viżwali

jistgħu jiġu interpretati b'mod differenti fl-Istati Membri kollha. Il-PRAC innota wkoll li, bħala parti mill-mandat tagħhom, l-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti jistgħu jiddeċiedu li jimplimentaw pittogramma fil-livell nazzjonali kif rilevanti. Għe nnotat ukoll li l-użu ta' twissijiet imħallta fl-informazzjoni dwar il-prodott jista' jiġi deċiż mill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti fil-livell nazzjonali kif rilevanti.

Fl-aħħar nett, il-Kumitat ikkunsidra li l-MAHs ta' prodotti b'monokomponent ta' topiramate għandhom jintalbu jimplimentaw attivitajiet ta' farmakovigilanza addizzjonali fil-forma ta' studju dwar l-użu ta' medicina sabiex tiġi evalwata l-effikaċja tal-miżuri implimentati għall-minimizzazzjoni tar-riskju b'fokus partikolari fuq il-prevenzjoni ta' tqaliet u fuq il-karatterizzazzjoni ulterjuri tat-tendenzi ta' preskrizzjoni għal topiramate fil-popolazzjonijiet fil-mira għall-prevenzjoni tat-tqala. Barra minn hekk, l-MAHs ta' prodotti b'monokomponent ta' topiramate għandhom iwettqu sħarriġ fost il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti biex jivvalutaw l-għarfien u l-imġiba tagħhom kif applikabbli fir-rigward tar-riskji ta' użu ta' topiramate matul it-tqala u l-miżuri implimentati biex jipprevjenu t-tqala kif ukoll r-riċevuta/l-użu ta' materjali edukattivi bħala parti mill-programm ta' prevenzjoni tat-tqala. Il-protokoll għall-istudju dwar l-użu tal-medicina u l-istħarriġ għandhom jiġu sottomessi lill-PRAC skont l-Artikolu 107n(1) tad-Direttiva 2001/83/KE skont l-iskedi ta' żmien miftiehma.

Intlaħaq qbil ukoll dwar komunikazzjoni diretta tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa (DHPC), flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, sabiex jinfurmaw lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa rilevanti bir-rakkomandazzjonijiet il-ġodda u l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju li ntlaħaq qbil dwarhom kif deskritt hawn fuq.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom topiramate jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott, il-kundizzjonijiet maqbula għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq kif applikabbli, u miżuri oħra ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn *data* ta' farmakovigilanza dwar prodotti li fihom topiramate.
- Il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-*data* sottomessa matul dan ir-rieżami fir-rigward tar-riskju ta' NDDs, u rrieżamina ulterjorment *data* rilevanti ġdida dwar ir-riskju magħruf ta' MCMs. Din id-*data* kienet tinkludi t-tweġibiet sottomessi bil-miktub mill-MAHs, il-letteratura disponibbli addizzjonali u r-riżultat tal-konsultazzjoni mal-SAG-N.
- Il-PRAC ikkonferma l-għarfien attwali li r-restrizzjonijiet fuq l-MCMs u t-tkabbir tal-fetu huma riskji identifikati.
- Il-PRAC ikkunsidra riskju akbar ta' NDDs inklużi ASD, ID jew ADHD fi tfal ta' ommijiet b'epilessija esposti għal topiramate fil-ġuf kemm jista' jkun, meta mqabbla ma' tfal ta' ommijiet b'epilessija mhux esposti għal AED. Madankollu, ma setgħet tinstilet l-ebda konklużjoni finali f'dan l-istadju peress li d-*data* disponibbli minn studji epidemjoloġiċi dwar din il-kwistjoni turi riżultati inkonsistenti. Għalhekk, l-NDDs għandhom jiġu kkunsidrati bħala riskju potenzjali importanti għall-użu ta' topiramate matul it-tqala.
- Fid-dawl tar-riskju potenzjali ġdid ta' NDDs, meħuda flimkien mar-riskji magħrufa ta' MCM u restrizzjonijiet fuq it-tkabbir tal-fetu, il-PRAC ikkonkluda li hemm bżonn li jiġu implimentati aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fil-forma ta' programm għall-prevenzjoni tat-tqala biex jitnaqqas l-esponiment fil-ġuf għal topiramate.

Filwaqt li l-PRAC ikkonferma l-kontraindikazzjonijiet fit-tqala u fid-WCP li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva ħafna fl-indikazzjonijiet tal-emigranja u t-trattament ta' piż żejjed, il-Kumitat irrakkomanda wkoll l-implimentazzjoni ta' kontraindikazzjonijiet fl-indikazzjoni tal-epilessija. Fl-epilessija, il-PRAC qabel ukoll li l-kontraindikazzjoni fit-tqala hija applikabbli sakemm ma jkunx hemm trattament alternattiv xieraq, kif ukoll f'nisa b'potenzjal li jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva ħafna. Madankollu, għall-grupp tal-aħħar, eċċezzjoni hija inkluża għal nisa li għalihom m'hemmx alternattiva xierqa iżda li jippjanaw tqala u li huma infurmati bis-sħiħ dwar ir-riskji tat-teħid ta' topiramate waqt it-tqala.

- Il-PRAC irrakkomanda wkoll miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali li jinkludu kard tal-pazjent u materjali edukattivi għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa inkluża formola ta' sensibilizzazzjoni tar-riskju u għall-pazjenti. Ždiedet ukoll twissija mal-imballaġġ ta' barra.
- Il-PRAC talab lill-MAHs ta' prodotti b'monokomponent topiramate biex iwettqu studji ta' wara l-awtorizzazzjoni, jevalwaw l-effikaċja tal-miżuri implimentati, u jivvalutaw il-livell ta' għarfien tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa u tal-pazjenti dwar ir-riskji u l-miżuri ta' minimizzazzjoni implimentati bħala riżultat ta' dan ir-rieżami.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom topiramate jibqa' favorevoli soġġett għall-kundizzjonijiet maqbula għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq, l-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri oħrajn ta' minimizzazzjoni tar-riskju kif deskritt hawn fuq.

Il-Kumitat, bħala konsegwenza, irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għal prodotti li fihom topiramate.

Il-PRAC qabel ukoll dwar il-kontenut tad-DHPC flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni għad-distribuzzjoni tiegħu.

Pożizzjoni tas-CMDh

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet generali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Għal skopijiet ta' ċarezza, il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali ġew elenkati individwalment fil-kundizzjoni dwar ir-reqwiżit ta' RMP.

Konklużjoni ġenerali

Bħala konsegwenza, is-CMDh jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom topiramate jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u għall-kundizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għalhekk, is-CMDh jirrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom topiramate.