

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Topiramaat behoort tot de farmacotherapeutische groep van de anti-epileptica (code in het classificatiesysteem voor anatomische therapeutische chemische stoffen (ATC's): N03AX11). Het is een anti-epileptisch geneesmiddel (*antiepileptic drug* – AED) dat spanningsgevoelige natriumkanalen blokkeert, de membraandepolarisatie door de glutamaatreceptorsubtypes amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur (AMPA)/kaïnaat vermindert, de activiteit van gamma-aminobutyrynezuur (GABA)(A)-receptoren versterkt en een zwakke remming uitoefent op koolzuuranhydrase. Het precieze werkingsmechanisme is onbekend.

Topiramaat werd voor het eerst goedgekeurd in juli 1995 in het Verenigd Koninkrijk. Geneesmiddelen met topiramaat als enig bestanddeel (monocomponent) zijn op dit moment goedgekeurd in alle lidstaten van de Europese Unie (EU)/de Europese Economische Ruimte (EER). De monocomponent topiramaat is geïndiceerd voor de behandeling van epileptische aanvallen en ter profylaxe van migraine. In juni 2021 werd een combinatiemiddel met een vaste dosis topiramaat/fentermine in het kader van een gedecentraliseerde procedure (SE/H/1963/001-004/DC) goedgekeurd in Denemarken, Finland, IJsland, Noorwegen, Polen en Zweden voor de behandeling – onder bepaalde omstandigheden – van obesitas en overgewicht.

Topiramaat heeft een algemeen bekende teratogene werking bij muizen, ratten, konijnen en mensen. Bij mensen dringt topiramaat door in de placenta en zijn vergelijkbare concentraties aangetroffen in de navelstreng en het moederbloed. Het is bovendien bekend dat klinische gegevens uit zwangerschapsregisters erop wijzen dat zuigelingen die zijn blootgesteld aan topiramaat als monotherapie een drie keer groter risico lopen op aangeboren misvormingen zoals een hazenlip/gespleten gehemelte, hypospadie en microcefalie. Deze informatie is al opgenomen in de productinformatie. De productinformatie voor geneesmiddelen met topiramaat als monocomponent bevat reeds informatie over deze risico's en reikt een aantal maatregelen aan om de blootstelling van zwangere vrouwen te verminderen. Voor het combinatiemiddel met topiramaat/fentermine is er naast de productinformatie ook voorlichtingsmateriaal voor professionele zorgverleners en patiënten beschikbaar waarin het risico op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan topiramaat in utero aan bod komt en er maatregelen worden beschreven om dit risico tot een minimum te beperken. Verder wordt er momenteel een onderzoek naar geneesmiddelengebruik verricht om na te gaan hoe doeltreffend de risicobeperkende maatregelen ter voorkoming van gebruik tijdens de zwangerschap zijn.

In 2022 werd een door Bjørk e.a. verricht farmaco-epidemiologisch onderzoek¹ gepubliceerd in de literatuur over neurologische ontwikkelingsstoornissen (*neurodevelopmental disorders* – NDD's) in verband met de blootstelling in utero aan verscheidene AED's op basis van tussen 1996 en 2017 vergaarde gegevens uit Noordse registers. In het onderzoek werden 4,5 miljoen moeder-kindparen bestudeerd, waaronder bijna 25 000 kinderen die in utero aan ten minste één AED waren blootgesteld en die gemiddeld werden gevolgd tot hun achtste levensjaar. De onderzoeksresultaten wezen op een verhoogd risico op autismespectrumstoornissen (ASS'en) en verstandelijke handicaps (VH's) bij kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap topiramaat gebruikten.

Op basis van de resultaten van dit onderzoek verricht door Bjørk e.a. (2022), leidde Frankrijk (namelijk het ANSM) in juni 2022 op Europees niveau een signaalprocedure in om het risico op NDD's als gevolg van blootstelling in utero aan topiramaat te beoordelen. Na een eerste evaluatie door het PRAC werd een grondige beoordeling van het potentiële NDD-risico gerechtvaardigd geacht. Naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking heeft Frankrijk (het ANSM) op 22 augustus

¹ Bjørk, M.H., Zoega, H., Leinonen, M.K., e.a., 'Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability', *JAMA Neurol.* 2022, 79(7):672-681. Online gepubliceerd op 31 mei 2022, doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

2022 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet en het PRAC verzocht om, rekening houdend met het bekende risico op ernstige aangeboren misvormingen, de gevolgen van de bovenstaande bedenkingen te beoordelen voor de baten-risicoverhouding van het gebruik van middelen die topiramaat bevatten door zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd) bij alle therapeutische indicaties, alsook om een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC heeft op 31 augustus 2023 een aanbeveling vastgesteld, die vervolgens is beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Volgens het PRAC doen de in het kader van deze verwijzingsprocedure beoordeelde gegevens niet af aan de werkzaamheid van geneesmiddelen die topiramaat bevatten, aangezien er geen nieuwe gegevens ter beschikking zijn gesteld die het reeds vastgestelde voordeel van de geneesmiddelen voor de respectievelijke goedgekeurde indicaties zouden kunnen veranderen.

Wat de risico's betreft, heeft het PRAC alle NDD-gerelateerde gegevens die in het kader van deze beoordeling zijn ingediend onder de loep genomen en daarnaast nieuwe relevante gegevens over het bekende risico op ernstige aangeboren misvormingen bestudeerd. Deze gegevens omvatten schriftelijke antwoorden van handelsvergunninghouders, aanvullende beschikbare literatuur en het resultaat van het overleg met de wetenschappelijke adviesgroep voor neurologie (SAG-N).

Met betrekking tot het potentiële risico op NDD's hechtte het Comité groot belang aan drie welbepaalde farmaco-epidemiologische onderzoeken, omdat daarvoor nuttige gegevensbronnen waren gebruikt, deze onderzoeken een relevante opzet hadden en zij degelijk waren uitgevoerd.

Bjørk e.a. (2022) hadden hun onderzoek op gevestigde nationale populatiegebonden gezondheidszorgregisters uit de vijf Noordse landen gebaseerd, die een vergelijkbare gezondheidszorgcontext en soortgelijke structuren voor gezondheidsgegevens hebben. In verband met topiramaat werd een hogere prevalentie van NDD's waargenomen bij kinderen van moeders met epilepsie die tijdens de zwangerschap waren blootgesteld aan topiramaat in vergelijking met kinderen van niet-blootgestelde moeders met epilepsie. Uit een verdere beoordeling van de beschikbare gegevens bleek dat deze toegenomen incidentie van NDD's grotendeels verband hield met sterke selectiemechanismen in samenhang met het lage percentage zwangerschapsblootstellingen aan topiramaat, hoewel een oorzakelijk verband tussen topiramaat en de ontwikkeling van NDD's na prenatale blootstelling mogelijk wordt geacht. Er kon echter niet worden bepaald welk aandeel van het geschatte relatieve risico werkelijk te wijten is aan topiramaat dan wel aan de onderliggende kenmerken van de patiënt en/of ziekte, waardoor de informatie weinig bewijskracht heeft.

Het onderzoek van Dreier e.a. (2023)² werd in wezen verricht met gebruikmaking van dezelfde gegevensverzameling als het onderzoek van Bjørk e.a. (2022), maar was uitsluitend gericht op moeders met epilepsie. In dit onderzoek werd bij kinderen die in utero aan topiramaat waren blootgesteld een hogere incidentie van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) waargenomen dan bij moeders/kinderen die niet aan een AED waren blootgesteld. Daarnaast werden in dit onderzoek verhoogde puntschattingen voor ASS'en en VH's waargenomen, al waren deze cijfers statistisch niet significant. Samen genomen lijken de onderzoeken van Bjørk e.a. (2022) en Dreier e.a. (2023) erop te wijzen dat de prevalentie van ASS'en, VH's en ADHD bij bijna driehonderd kinderen van moeders met epilepsie die in utero aan topiramaat waren blootgesteld twee- tot driemaal zo hoog lag

² Dreier, J.W., Bjørk, M., Alvestad, S., e.a., 'Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders', *JAMA Neurol.* Online gepubliceerd op 17 april 2023, doi:10.1001/jamaneurol.2023.0674. De onlineversie ging vooraf aan de drukversie. PMID: 37067807.

in vergelijking met kinderen van moeders met epilepsie die niet aan een AED waren blootgesteld. Net als voor Bjørk e.a. (2022) is het ook voor dit onderzoek onduidelijk in hoeverre dit hogere risico op NDD's werd veroorzaakt door blootstelling aan topiramaat dan wel te wijten was aan andere risicofactoren die vaker voorkomen bij moeders die aan topiramaat worden blootgesteld. Niettemin was het PRAC van oordeel dat deze gegevens volstonden om een vermelding in de productinformatie te rechtvaardigen.

Hernandez-Diaz e.a. hebben in 2022 een cohortonderzoek uitgevoerd³ naar zwangere vrouwen en hun kinderen op basis van Amerikaanse gezondheidszorgdatabases. In totaal werden er 2 469 gevallen vastgesteld van blootstelling aan topiramaat tijdens de zwangerschap, waaronder 1 030 zwangerschappen van moeders die epilepsie hadden. In dit onderzoek werden ook gegevens met betrekking tot zowel lamotrigine als valproaat geanalyseerd. De blootstelling aan lamotrigine is van bijzonder belang om verstoring door indicatie te vermijden, aangezien deze stof algemeen wordt geacht veilig te zijn voor ontwikkelende foetussen. De analyses hadden betrekking op 7 130 zwangerschappen met blootstelling aan lamotrigine, waaronder 3 134 zwangerschappen bij moeders die epilepsie hadden. Het verhoogde risico op NDD's dat werd waargenomen bij kinderen van aan valproaat blootgestelde zwangere moeders kan analyses van de testgevoeligheid ondersteunen dankzij het algemeen vastgestelde verhoogde NDD-risico van deze stof. Voor valproaat werden verwachte toenames van de *hazard ratios* (HR's) voor NDD's waargenomen. In het onderzoek werden echter geen toegenomen HR's waargenomen met betrekking tot neurologische ontwikkelingsresultaten bij kinderen van vrouwen met epilepsie die in utero waren blootgesteld aan topiramaat of lamotrigine. Dit bevestigt dat andere factoren dan blootstelling aan topiramaat ten minste een gedeeltelijke verklaring kunnen bieden voor de toegenomen incidentie van neurologische ontwikkelingsresultaten bij kinderen die in utero aan topiramaat zijn blootgesteld in vergelijking met niet-blootgestelde kinderen uit de algemene bevolking. Het PRAC achtte dit onderzoek van bijzonder belang voor zijn beoordeling, gezien het grote aantal gevallen van blootstelling aan topiramaat tijdens de zwangerschap, de passende opzet, de relevante duur van de follow-up van de kinderen gedurende acht jaar, het opmerkelijke percentage relevante voorvallen en de passende aandacht voor controle op vertekening.

Hoewel er geen definitieve conclusie kon worden getrokken over het risico op NDD's vanwege de inconsistente resultaten van de momenteel beschikbare gegevens, is het PRAC tot de conclusie gekomen dat het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap moet worden geacht een belangrijk potentieel risico op NDD's in te houden en dat de gegevens uit de drie voornoemde observationele onderzoeken moeten worden weergegeven in de productinformatie over alle geneesmiddelen die topiramaat bevatten.

Aangeboren misvormingen en foetusgroeibeperkingen zijn reeds bekende risico's die gepaard gaan met de blootstelling aan topiramaat in utero en komen al aan bod in de productinformatie over alle geneesmiddelen die topiramaat bevatten. Aanvullende gegevens uit de onderzoeken van Cohen e.a. (2023)⁴ en Hernandez-Diaz (2017)⁵ bevestigen de risico's op ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik van topiramaat en verschaffen nadere duidelijkheid over de omvang van deze risico's. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat vier tot negen op de honderd kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap topiramaat gebruikten geboortefwijkingen hadden, tegenover één tot drie op de honderd kinderen van vrouwen die niet met topiramaat werden behandeld. Verder baarden moeders

³ Hernandez-Diaz, S., Straub, L., Bateman, B., e.a., 'Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children' (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, samenvatting 47.

⁴ Cohen, J.M., Alvestad, S., Cesta, C.E., e.a., 'Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations', *Ann Neurol*, 2023, 93:551-562.

⁵ Hernandez-Diaz, S., McElrath, T.F., Pennell, P.B. e.a., 'Fetal growth and premature delivery in pregnant women on anti-epileptic drugs', North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, *Ann Neurol*, 2017 sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMI: 28856694.

die tijdens de zwangerschap topiramaat hadden gebruikt in ongeveer achttien van de honderd gevallen kinderen die bij de geboorte kleiner waren en minder wogen dan verwacht, tegenover vijf van de honderd gevallen bij moeders die geen epilepsie hadden en geen anti-epileptische medicatie innamen. Het PRAC was van mening dat deze resultaten moeten worden weergegeven in de productinformatie over alle geneesmiddelen die topiramaat bevatten.

Wat betreft de bijbehorende risicobeperkende maatregelen bevestigde het PRAC de reeds bestaande maatregelen en adviseerde het de contra-indicaties verder te versterken. Het Comité heeft ook overeenstemming bereikt over de uitvoering van aanvullende risicobeperkende maatregelen en instrumenten in het kader van een zwangerschapspreventieprogramma. Daarnaast zijn de precieze bewoordingen waarin deze maatregelen in de productinformatie worden beschreven, enigszins gewijzigd om meer duidelijkheid te verschaffen.

Zo bevestigde het PRAC dat het gebruik van topiramaat als migraineprofylaxe of voor de behandeling van obesitas of overgewicht tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt nu al bij alle indicaties geadviseerd een zwangerschapstest te doen vóór aanvang van de behandeling en een uiterst effectieve anticonceptiemethode te gebruiken. Er zijn ook verklaringen beschikbaar over de noodzaak om vrouwen volledig te informeren over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap.

Daarnaast heeft het Comité aanbevolen om contra-indicaties op te nemen in de indicatie voor epilepsie. Hoewel er naar mening van de SAG-N niet voldoende bewijs beschikbaar was ter ondersteuning van een contra-indicatie voor het gebruik van topiramaat door zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd voor de behandeling van epilepsie, vond het PRAC een contra-indicatie bij zwangerschap wel gerechtvaardigd indien er een geschikte alternatieve behandeling bestaat. Ook een contra-indicatie voor gebruik door vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen uiterst effectieve anticonceptiemethode gebruiken werd passend geacht. Met betrekking tot laatstgenoemde groep stemde het PRAC in met de invoering van een uitzondering voor vrouwen voor wie er geen geschikt alternatief bestaat en die van plan zijn om zwanger te worden, zolang zij volledig op de hoogte worden gesteld van de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap. Dit strookt met het SAG-N-standpunt.

Wat de indicatie voor epilepsie betreft, heeft het PRAC het huidige advies aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd om alternatieve behandelopties te overwegen kracht bijgezet, evenals de informatie over de risico's van ongecontroleerde epilepsie voor de zwangerschap. Het PRAC bevestigde de reeds bestaande adviezen: vrouwen die een zwangerschap plannen dienen een preconceptiegesprek te voeren met hun arts om de behandeling met topiramaat opnieuw te beoordelen en andere therapeutische opties te overwegen, en patiënten dienen hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen van een eventuele zwangerschap. Patiënten dienen in overleg met hun arts te beslissen of de behandeling met topiramaat tijdens de zwangerschap moet worden voortgezet.

Bovendien was het PRAC het ermee eens dat de behandeling met topiramaat van meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie of migraine. Zoals de SAG-N heeft benadrukt, is topiramaat niet het eerstelijns geneesmiddel voor epileptische aandoeningen, noch de enige behandeloptie voor om het even welk syndroom. Daarom moeten voor meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd alternatieve behandelopties worden overwogen. Wat betreft het combinatiemiddel met een vaste dosis topiramaat/fentermine heeft het PRAC de huidige aanbeveling bevestigd dat de behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van obesitas. Bij alle indicaties moet de noodzaak van behandeling met topiramaat ten minste eenmaal per jaar opnieuw worden beoordeeld om te verifiëren dat het zwangerschapspreventieprogramma wordt nageleefd.

Op basis van de beoordeling van een potentieel klinisch relevante interactie tussen topiramaat en systemische hormonale anticonceptiemiddelen heeft het PRAC als voorzorgsmaatregel aanbevolen dat vrouwen die systemische hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken moet worden geadviseerd daarnaast ook een barrièremiddel te gebruiken, om samen een uiterst effectieve anticonceptiemethode te kunnen waarborgen. Aangezien de maatregelen ten minste één menstruatiecyclus moeten omvatten en ervoor moet worden gezorgd dat het topiramaat naar behoren uit het lichaam is verwijderd, heeft het Comité ook aanbevolen om de productinformatie over alle topiramaathoudende producten zodanig bij te werken dat er rekening wordt gehouden met de noodzaak om na stopzetting van de behandeling gedurende ten minste vier weken lang anticonceptiemiddelen te blijven gebruiken.

In verband met de indicaties voor het gebruik van topiramaat door meisjes ter behandeling van epilepsie of als migraineprofylaxe wordt voorts benadrukt dat voorschrijvend artsen ervoor moeten zorgen dat de ouder(s)/verzorger(s) van deze meisjes begrijpen dat er contact moet worden opgenomen met een specialist zodra het kind begint te menstrueren. De patiënt en haar ouder(s)/verzorger(s) moeten dan uitvoerige informatie ontvangen over de risico's van de blootstelling aan topiramaat in utero en over de noodzaak om uiterst effectieve anticonceptiemethoden te beginnen gebruiken zodra dat relevant is.

Bovendien achtte het Comité het noodzakelijk aanvullende risicobeperkende maatregelen en -instrumenten in te voeren in de vorm van voorlichtingsmateriaal voor professionele zorgverleners en patiënten. Zorgverleners krijgen een gerichte gids, die ook een risicobewustzijnsformulier bevat dat samen met de patiënt moet worden ingevuld, en patiënten krijgen een patiëntengids. Deze maatregelen dienen om professionele zorgverleners en patiënten bewuster te maken van de risico's op bijwerkingen na blootstelling in utero aan topiramaat, alsook om de aandacht te vestigen op de maatregelen van het zwangerschapspreventieprogramma waarmee wordt getracht de zwangerschapsblootstelling tijdens behandeling met geneesmiddelen die topiramaat bevatten tot een minimum te beperken.

In aanvulling op dit alles adviseerde het Comité om een patiëntenkaart in de buitenverpakking te plaatsen of aan één zijde daarvan te bevestigen, en een waarschuwing op de buitenverpakking aan te brengen die vrouwen in de vruchtbare leeftijd alert maakt op de risico's van gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap. Het PRAC merkte op dat de SAG-N het gebruik van een pictogram had besproken, maar dat er over deze mogelijke maatregel geen consensus kon worden bereikt. Volgens het Comité kunnen visuele symbolen in verschillende lidstaten anders worden geïnterpreteerd. Het PRAC merkte voorts op dat de nationale bevoegde instanties in het kader van hun bevoegdheden kunnen besluiten om op nationaal niveau een pictogram in te voeren als zij dat relevant achten. Die instanties kunnen op nationaal niveau ook een waarschuwingskader toevoegen aan de productinformatie als zij dat passend vinden.

Tot slot was het Comité van oordeel dat de houders van vergunningen voor het in de handel brengen van middelen die topiramaat als monocomponent bevatten dient te worden verzocht aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten uit te voeren, door onderzoek naar geneesmiddelengebruik te verrichten om de doeltreffendheid van de ingevoerde risicobeperkende maatregelen te beoordelen, met bijzondere aandacht voor het voorkomen van zwangerschappen en het nader karakteriseren van de voorschrijfpatronen voor topiramaat in de populaties waarop het zwangerschapspreventieprogramma gericht is. Bovendien dienen de houders van vergunningen voor het in de handel brengen van middelen die topiramaat als monocomponent bevatten, enquêtes te houden onder professionele zorgverleners en patiënten om (voor zover van toepassing) hun kennis en gedrag te beoordelen met betrekking tot de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap en de maatregelen die zijn genomen om zwangerschap te voorkomen, alsmede om de ontvangst/het gebruik van voorlichtingsmateriaal in het kader van het zwangerschapspreventieprogramma te verifiëren. De protocollen voor het onderzoek naar

geneesmiddelgebruik en de enquêtes dienen overeenkomstig artikel 107 quinquies, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG binnen de overeengekomen termijnen te worden ingediend bij het PRAC.

Tevens werd overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners en een voorlichtingsplan om de desbetreffende professionele zorgverleners te informeren over de hierboven beschreven overeengekomen nieuwe aanbevelingen en risicobeperkende maatregelen.

Gezien het bovenstaande was het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van middelen die topiramaat bevatten gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht, de overeengekomen voorwaarden waar van toepassing aan de handelsvergunningen worden opgelegd en er andere risicobeperkende maatregelen worden genomen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen die topiramaat bevatten in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft alle gegevens in verband met het risico op NDD's die in het kader van deze beoordeling zijn ingediend onder de loep genomen en daarnaast nieuwe relevante gegevens over het bekende risico op ernstige aangeboren misvormingen bestudeerd. Deze gegevens omvatten schriftelijke antwoorden van handelsvergunninghouders, aanvullende beschikbare literatuur en het resultaat van het overleg met de SAG-N.
- Het PRAC heeft de reeds vastgestelde risico's op ernstige aangeboren misvormingen en foetusgroeibeperkingen bevestigd.
- Het PRAC was van oordeel dat kinderen van moeders met epilepsie die in utero worden blootgesteld aan topiramaat mogelijk een verhoogd risico lopen op NDD's, waaronder ASS'en, VH's of ADHD, in vergelijking met kinderen van moeders met epilepsie die niet aan een AED worden blootgesteld. In dit stadium kon er echter geen definitieve conclusie worden getrokken omdat de beschikbare gegevens uit epidemiologische studies over dit onderwerp inconsistente resultaten hebben opgeleverd. Daarom dienen NDD's te worden beschouwd als een belangrijk potentieel risico bij het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap.
- Gezien dit nieuwe potentiële risico op NDD's, in combinatie met de bekende risico's op ernstige aangeboren misvormingen en foetusgroeibeperkingen, kwam het PRAC tot de conclusie dat er aanvullende risicobeperkende maatregelen moeten worden genomen in de vorm van een zwangerschapspreventieprogramma om de blootstelling in utero aan topiramaat te verminderen.

Het PRAC bevestigde dat het gebruik van topiramaat door zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen uiterst doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken voor de indicaties van migraine en overgewicht gecontra-indiceerd was, en beval daarnaast de invoering van contra-indicaties voor de indicatie van epilepsie aan. Wat epilepsie betreft was het PRAC het er bovendien mee eens dat de contra-indicatie tijdens de zwangerschap van toepassing is tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling bestaat, en ook geldt voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen uiterst doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken. Met betrekking tot laatstgenoemde groep is echter voorzien in een uitzondering voor vrouwen voor wie er geen geschikt alternatief bestaat en die van plan zijn om zwanger te worden, zolang zij volledig op de hoogte worden gesteld van de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap.

- Het PRAC heeft aanbevolen om aanvullende risicobeperkende maatregelen te nemen, bestaande in een patiëntenkaart en voorlichtingsmateriaal voor professionele zorgverleners – met inbegrip van een risicobewustzijnsformulier – en voor patiënten. Er werd ook een waarschuwing aangebracht op de buitenverpakking.
- Het PRAC heeft de houders van vergunningen voor het in de handel brengen van middelen die topiramaat als monocomponent bevatten verzocht onderzoeken na toelating te verrichten om de doeltreffendheid van de genomen maatregelen te beoordelen alsook om in te schatten in hoeverre professionele zorgverleners en patiënten op de hoogte zijn van de risico's en de naar aanleiding van deze beoordeling opgelegde risicobeperkende maatregelen.

Gezien het bovenstaande was het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van middelen die topiramaat bevatten gunstig blijft, mits aan de overeengekomen voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen wordt voldaan, de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht en er andere risicobeperkende maatregelen worden genomen zoals hierboven beschreven staat.

Als gevolg daarvan beveelt het Comité aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen met topiramaat te wijzigen.

Het PRAC heeft ook overeenstemming bereikt over de inhoud van het rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners, samen met een communicatieplan voor de verspreiding daarvan.

Standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Duidelijkheidshalve worden de aanvullende risicobeperkende maatregelen afzonderlijk vermeld in de voorwaarde met betrekking tot het vereiste risicobeheerplan.

Algemene conclusie

De CMD(h) is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die topiramaat bevatten gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie en de voorwaarden worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt daarom aan de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor geneesmiddelen die topiramaat bevatten te wijzigen.