

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O topiramato pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antiepiléticos (código do Sistema de Classificação Anatómica, Terapêutica e Química [ATC]: N03AX11). O topiramato é um medicamento antiepilético (AED) que bloqueia os canais de sódio dependentes da voltagem, reduz a despolarização da membrana através dos recetores do glutamato, do subtipo ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-ácido propiónico (AMPA)/cainato, aumenta a atividade dos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA)(A) e é um inibidor fraco da anidrase carbónica. Desconhece-se o mecanismo de ação preciso.

O topiramato foi aprovado pela primeira vez em julho de 1995, no Reino Unido. Os medicamentos que contêm topiramato como monocomponente estão atualmente autorizados em todos os Estados-Membros da União Europeia (UE)/Espaço Económico Europeu (EEE). O monocomponente topiramato é indicado no tratamento de convulsões e como profilaxia da enxaqueca. Em junho de 2021, foi autorizado um medicamento combinado de dose fixa contendo topiramato/fentermina através de um procedimento descentralizado (SE/H/1963/001-004/DC) na Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega, Polónia e Suécia para o tratamento da obesidade e do excesso de peso, sob determinadas condições.

Está bem estabelecido que o topiramato é teratogénico em ratinhos, ratos, coelhos e seres humanos. Em seres humanos, o topiramato atravessa a placenta e foram encontradas concentrações semelhantes no cordão umbilical e no sangue materno. Sabe-se ainda que os dados clínicos dos registos de gravidez indicam que as crianças expostas à monoterapia com topiramato apresentam um risco 3 vezes aumentado de malformações congénitas, incluindo fenda palatina/fenda labial, hipospádia e microcefalia, o que já se encontrava refletido na informação do medicamento. A informação do medicamento dos medicamentos que contêm topiramato como monocomponente já continha informações sobre estes riscos e são descritas várias medidas para reduzir a exposição das mulheres grávidas. Para o medicamento de associação topiramato/fentermina, além da informação do medicamento, existe material educacional para os profissionais de saúde, bem como para as doentes, que inclui o risco de resultados adversos graves no nascimento após exposição ao topiramato *in utero*, e as medidas de minimização dos riscos. Além disso, está em vigor um estudo de utilização do medicamento para abordar a eficácia das medidas de minimização dos riscos para evitar a utilização durante a gravidez.

Em 2022, foi publicado na literatura um estudo farmacoepidemiológico realizado por Bjørk et al., 2022¹ sobre perturbações do desenvolvimento neurológico (NDD) associadas à exposição a vários AED *in utero*, com base em dados de registos nórdicos recolhidos entre 1996 e 2017. O estudo incluiu 4,5 milhões de pares mãe-descendência, incluindo cerca de 25 000 crianças expostas a, pelo menos, um AED *in utero* e acompanhadas até ao seu oitavo ano de vida, em média. Os resultados do estudo sugeriram um aumento do risco de perturbações do espectro do autismo (ASD) e deficiência intelectual (ID) em crianças cujas mães estavam a tomar topiramato durante a gravidez.

Com base nos resultados do estudo realizado por Bjørk et al., 2022, em junho de 2022, a França (ANSM) iniciou um procedimento de sinal a nível europeu para avaliar o risco de NDD devido à exposição ao topiramato *in utero*. Na sequência da avaliação inicial no PRAC, foi considerada necessária uma avaliação exaustiva do potencial risco de NDD. Em 22 de agosto de 2022, a França (ANSM) iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações acima referidas tendo em conta o risco conhecido de malformações congénitas major (MCM) na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm topiramato em mulheres grávidas e mulheres com potencial para engravidar (WCP) em todas as indicações terapêuticas e que emitisse uma recomendação sobre se as

¹ Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al., "Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability", JAMA Neurol. 2022, 79(7):672-681. Publicado em linha em 31 de maio de 2022. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269

autorizações de introdução no mercado destes medicamentos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 31 de agosto de 2023, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.^o-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O PRAC considerou que os dados revistos no contexto deste procedimento de consulta não põem em causa a eficácia dos medicamentos que contêm topiramato, uma vez que não foram disponibilizados novos dados para alterar o benefício já estabelecido dos medicamentos nas respetivas indicações aprovadas.

No que diz respeito aos riscos, o PRAC reviu a totalidade dos dados apresentados durante esta revisão em relação às NDD e reviu ainda novos dados relevantes sobre o risco conhecido de MCM. Estes dados incluíram as respostas apresentadas por escrito pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM), a literatura disponível adicional e o resultado da consulta ao Grupo Consultivo Científico em Neurologia (SAG-N).

Relativamente às NDD, o Comité considerou três estudos farmacoepidemiológicos de grande relevância para a avaliação deste potencial risco, uma vez que estes estudos foram realizados com base em fontes de dados úteis, tiveram conceções relevantes e foram bem conduzidos.

O estudo de Bjørk et al., 2022, foi realizado com base em registos nacionais de cuidados de saúde com base na população bem estabelecidos dos cinco países nórdicos, que têm contextos de cuidados de saúde e estruturas de dados de saúde semelhantes. No caso do topiramato, observou-se uma maior prevalência de resultados de NDD em crianças de mães com epilepsia, que tinham sido expostas ao topiramato durante a gravidez em comparação com crianças de mães não expostas com epilepsia. Uma revisão adicional dos dados disponíveis sugeriu que uma parte substancial desta maior ocorrência de resultados de NDD está relacionada com fortes mecanismos de seleção subjacentes à baixa proporção de exposições durante a gravidez ao topiramato, embora um papel causal do topiramato para o desenvolvimento de NDD seja considerado possível após a exposição pré-natal. No entanto, não foi possível determinar a parte do risco relativo estimado que se deve efetivamente ao topiramato ou às características subjacentes da doente e/ou da doença, pelo que as evidências continuam a ser globalmente fracas.

O estudo realizado por Dreier et al., 2023, foi realizado essencialmente com base no mesmo conjunto de dados que o estudo realizado por Bjørk et al., 2022, mas centrou-se apenas em mães com epilepsia. Neste estudo, observou-se um aumento da ocorrência de perturbação de hiperatividade e défice de atenção (ADHD) em crianças expostas ao topiramato *in utero*, em comparação com mães/crianças não expostas a um AED. Além disso, também se observaram estimativas pontuais mais elevadas para a ASD e ID no presente estudo, embora não tenham sido estatisticamente significativas. Em conjunto, os estudos de Bjørk et al., 2022, e Dreier et al., 2023, sugerem uma prevalência 2 a 3 vezes superior de ASD, ID ou ADHD em quase 300 crianças de mães com epilepsia expostas ao topiramato *in utero*, em comparação com crianças de mães com epilepsia não expostas a AED. À semelhança de Bjørk et al., 2022, este estudo também não esclareceu em que medida este risco mais elevado de NDD é causado pela exposição ao topiramato ou por outros fatores de risco mais prevalentes em mães expostas ao topiramato. No entanto, o PRAC considerou que estes dados são suficientemente fortes para serem refletidos na informação do medicamento.

² Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., "Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders", JAMA Neurol. Publicado em linha em 17 de abril de 2023,. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Publicado em linha antes da publicação em papel. PMID: 37067807

O estudo de Hernandez-Diaz et al., 2022³, foi um estudo de coorte em mulheres grávidas e na sua descendência realizado em bases de dados de utilização de cuidados de saúde dos EUA. No total, foram identificados 2 469 casos de gravidez com exposição ao topiramato, entre os quais 1 030 em mães com epilepsia. Neste estudo, foram também analisados os dados relativos à lamotrigina e ao valproato. As exposições à lamotrigina são de particular relevância para abordar o fator de confundimento por indicação, uma vez que esta substância é amplamente considerada segura para o feto em desenvolvimento. Estas análises incluíram 7 130 casos de gravidez com exposição à lamotrigina, dos quais 3 134 em mães com epilepsia. O aumento do risco de NDD observado em crianças de mães grávidas expostas ao valproato pode apoiar análises de sensibilidade do ensaio com o seu risco aumentado bem estabelecido de NDD. No caso do valproato, observaram-se aumentos esperados nos rácios de risco (HR) para os resultados de NDD. Contudo, este estudo não demonstrou um aumento dos rácios de risco para os resultados do desenvolvimento neurológico em crianças de mulheres com epilepsia expostas ao topiramato ou à lamotrigina *in utero*. Isto sustenta que outros fatores que não a exposição ao topiramato explicam, pelo menos parcialmente, a ocorrência aumentada de resultados de desenvolvimento neurológico quando se comparam crianças expostas a topiramato *in utero* com crianças não expostas da população em geral. O PRAC considerou que este estudo é de particular importância nesta revisão, dado o grande número de casos de gravidez com exposição ao topiramato, a sua conceção adequada, a duração relevante do acompanhamento das crianças ao longo de 8 anos, uma proporção notável de acontecimentos relevantes e uma atenção adequada ao controlo de enviesamentos.

Globalmente, embora não tenha sido possível chegar a uma conclusão firme sobre o risco de NDD tendo em conta os resultados inconsistentes dos dados atualmente disponíveis, o PRAC concluiu que as NDD devem ser consideradas como um risco potencial importante para o uso do topiramato durante a gravidez e que os dados destes três estudos observacionais devem ser refletidos na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm topiramato.

No que se refere a malformações congénitas e restrições do crescimento fetal, estes são riscos bem estabelecidos e identificados após a exposição ao topiramato *in utero* e já estão refletidos na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm topiramato. Evidências adicionais dos estudos de Cohen et al., 2023⁴, e Hernandez-Diaz, 2017⁵, confirmam ainda mais os riscos de acontecimentos adversos graves à nascença com topiramato e fornecem mais esclarecimentos sobre a magnitude destes riscos. Os dados disponíveis mostram que, nas mulheres que tomaram topiramato durante a gravidez, 4 a 9 de cada 100 crianças apresentaram malformações congénitas, em comparação com 1 a 3 de cada 100 crianças nascidas com mães que não tomaram tal tratamento. Além disso, cerca de 18 crianças em cada 100 eram menores e pesavam menos do que o esperado no nascimento quando as mães tinham tomado topiramato durante a gravidez, em comparação com 5 crianças em cada 100 nascidas de mães sem epilepsia e que não tomaram medicação antiepiléptica. O PRAC considerou que estes resultados devem ser refletidos na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm topiramato.

Relativamente às medidas de minimização dos riscos em relação a estes riscos, o PRAC confirmou as medidas já em vigor e recomendou um reforço adicional das contraindicações. O Comité também concordou com a implementação de mais medidas e ferramentas de minimização do risco sob a forma

³ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), em: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Dinamarca, 26–28 de agosto de 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", 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", North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, Ann Neurol, setembro de 2017;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMI: 28856694

de um programa de prevenção da gravidez. Foi também efetuada uma série de alterações à redação exata destas medidas na informação do medicamento, a fim de proporcionar maior clareza.

Assim, o PRAC confirmou as contraindicações na gravidez quando o topiramato é utilizado como profilaxia da enxaqueca ou para o tratamento da obesidade ou do excesso de peso. Além disso, em todas as indicações, já estão implementados conselhos sobre testes de gravidez antes do tratamento de mulheres com potencial para engravidar e sobre a necessidade de utilizar um método contraceutivo altamente eficaz. Estão também disponíveis declarações sobre a necessidade de as mulheres serem plenamente informadas sobre os riscos associados ao uso de topiramato durante a gravidez.

Além disso, o Comité recomendou a implementação de contraindicações na indicação de epilepsia. Apesar de o SAG-N não ter considerado a existência de evidências disponíveis suficientes para apoiar uma contraindicação relativa ao uso do topiramato durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar para o tratamento da epilepsia, o PRAC considerou que se justifica uma contraindicação na gravidez, a não ser que não exista um tratamento alternativo adequado, bem como em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceutivos altamente eficazes. Para este último grupo, o PRAC concordou em introduzir uma exceção para mulheres para as quais não existe uma alternativa adequada, mas que planeiam uma gravidez e que estão plenamente informadas sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez. Tal está em consonância com o parecer do SAG-N.

Na indicação para a epilepsia, o PRAC também confirmou o conselho atual para considerar opções terapêuticas alternativas em mulheres com potencial para engravidar, bem como a informação sobre os riscos de epilepsia não controlada para a gravidez. O PRAC confirmou os atuais conselhos, nomeadamente a necessidade de uma consulta de preconceção para as mulheres que planeiam uma gravidez para reavaliar o tratamento com topiramato e considerar outras opções terapêuticas, bem como a necessidade de as doentes informarem imediatamente o seu médico em caso de gravidez e que as doentes devem decidir, em conjunto com o seu médico, se o tratamento com topiramato deve continuar durante a gravidez.

Além disso, o PRAC concordou que o tratamento com topiramato de crianças do sexo feminino e de mulheres com potencial para engravidar deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da epilepsia ou da enxaqueca. Tal como salientado pelo SAG-N, o topiramato não é o medicamento de primeira linha para doenças epiléticas nem a única opção para qualquer síndrome específica. Por conseguinte, devem ser consideradas opções terapêuticas alternativas em crianças do sexo feminino e em mulheres com potencial para engravidar. Para o medicamento de associação de dose fixa topiramato/fentermina, o PRAC confirmou a atual recomendação de que o tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da obesidade. Em todas as indicações, a necessidade de tratamento com topiramato deve ser reavaliada pelo menos uma vez por ano, a fim de confirmar que o programa de prevenção da gravidez é respeitado.

Com base na revisão de uma interação potencialmente relevante do ponto de vista clínico entre o topiramato e os contraceutivos hormonais sistémicos, o PRAC recomendou, como medida de precaução, que as mulheres que utilizam contraceutivos hormonais sistémicos fossem aconselhadas a utilizar um método de barreira concomitantemente para assegurar uma contraceção altamente eficaz. Com base na necessidade de cobrir, pelo menos, um ciclo menstrual e de assegurar que o topiramato foi adequadamente eliminado do organismo, o Comité recomendou também atualizar a informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm topiramato de modo a refletir a necessidade de continuar a contraceção durante, pelo menos, 4 semanas após a interrupção do tratamento.

Nas indicações que abrangem a utilização de topiramato em crianças do sexo feminino com epilepsia ou como profilaxia da enxaqueca, sublinha-se ainda que os médicos prescritores devem assegurar que

os progenitores/cuidadores das crianças de sexo feminino compreendam a necessidade de contactar um especialista aquando do primeiro ciclo menstrual da criança. Nessa altura, devem ser fornecidas à doente e ao(s) progenitor(es)/cuidador(es) informações abrangentes sobre os riscos devidos à exposição ao topiramato *in utero* e sobre a necessidade de utilizar um método contraceptivo altamente eficaz logo que relevante.

Além disso, o Comité considerou necessário implementar medidas e ferramentas adicionais de minimização dos riscos como materiais educacionais para os profissionais de saúde sob a forma de um guia do profissional de saúde, incluindo um formulário de sensibilização para o risco a ser preenchido com a doente, e para as doentes sob a forma de um guia da doente. Estas medidas são implementadas para aumentar a sensibilização dos profissionais de saúde e das doentes relativamente aos riscos de resultados adversos após a exposição ao topiramato *in utero* e realçar as medidas do programa de prevenção da gravidez destinadas a minimizar a exposição à gravidez durante o tratamento com medicamentos que contêm topiramato.

O Comité recomendou ainda a colocação ou afixação de um cartão da doente num dos lados da embalagem exterior, bem como uma advertência na embalagem exterior para alertar as mulheres com potencial para engravidar para os riscos de gravidez durante a utilização do topiramato. O PRAC observou que a utilização de um pictograma foi debatida pelo SAG-N, mas não se chegou a um consenso sobre esta possível medida. O PRAC considerou que os símbolos visuais podem ser interpretados de forma diferente entre os Estados-Membros. O PRAC observou ainda que, no âmbito das suas competências, as autoridades nacionais competentes podem decidir implementar um pictograma a nível nacional, conforme pertinente. Foi também observado que a utilização de advertências destacadas na informação do medicamento pode ser decidida pelas autoridades nacionais competentes a nível nacional, conforme relevante.

Por último, o Comité considerou que deve ser solicitado aos titulares das AIM de medicamentos que contêm topiramato como monocomponente que implementem atividades de farmacovigilância adicionais sob a forma de um estudo de utilização do medicamento para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos implementadas, com um foco particular na prevenção de gravidez e na caracterização adicional dos padrões de prescrição para topiramato nas populações-alvo para a prevenção da gravidez. Além disso, os titulares das AIM de medicamentos que contêm topiramato como monocomponente devem realizar inquéritos entre os profissionais de saúde e as doentes para avaliar o seu conhecimento e comportamento, conforme aplicável, no que diz respeito aos riscos do uso de topiramato durante a gravidez e às medidas implementadas para prevenir a gravidez, bem como a receção/utilização de materiais educacionais como parte do programa de prevenção da gravidez. Os protocolos para o estudo de utilização do medicamento e os inquéritos devem ser submetidos ao PRAC em conformidade com o artigo 107.º-N, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE, de acordo com os prazos acordados.

Foi também acordada uma comunicação direta com os profissionais de saúde (DHPC), juntamente com um plano de comunicação, para informar os profissionais de saúde relevantes sobre as novas recomendações e as medidas de minimização dos riscos, conforme descrito acima.

Face ao acima exposto, o Comité considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm topiramato permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento, das condições acordadas para as Autorizações de Introdução no Mercado, conforme aplicável, e de outras medidas de minimização dos riscos.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, resultante dos dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos que contêm topiramato.
- O PRAC reviu a totalidade dos dados apresentados durante esta revisão relativamente ao risco de NDD e reviu ainda novos dados relevantes sobre o risco conhecido de MCM. Estes dados incluíram as respostas apresentadas por escrito pelos titulares das AIM, a literatura disponível adicional e o resultado da consulta com o SAG-N.
- O PRAC confirmou o conhecimento atual de que as MCM e as restrições ao crescimento fetal são riscos identificados.
- O PRAC considerou possível um risco aumentado de NDD, incluindo ASD, ID ou ADHD em crianças de mães com epilepsia expostas ao topiramato *in utero*, em comparação com crianças de mães com epilepsia não expostas a um AED. No entanto, não foi possível chegar a qualquer conclusão final nesta fase, uma vez que os dados disponíveis de estudos epidemiológicos sobre esta matéria mostram resultados inconsistentes. Por conseguinte, as NDD devem ser consideradas como um risco potencial importante para a utilização do topiramato durante a gravidez.
- Considerando o novo potencial risco de NDD, em conjunto com os riscos conhecidos de MCM e das restrições ao crescimento fetal, o PRAC concluiu que existe a necessidade de implementar medidas adicionais de minimização dos riscos sob a forma de um programa de prevenção da gravidez para reduzir a exposição ao topiramato *in utero*.

Embora o PRAC tenha confirmado as contraindicações relativas à gravidez e às mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos altamente eficazes nas indicações de enxaqueca e tratamento do excesso de peso, o Comité recomendou igualmente a implementação de contraindicações na indicação da epilepsia. Na epilepsia, o PRAC também concordou que a contraindicação na gravidez é aplicável, a menos que não exista um tratamento alternativo adequado, bem como em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos altamente eficazes. No entanto, para este último grupo, está incluída uma exceção para mulheres para as quais não existe uma alternativa adequada, mas que planeiam uma gravidez e que estão plenamente informadas sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez.

- O PRAC também recomendou medidas adicionais de minimização dos riscos que incluem um cartão da doente e materiais educacionais para os profissionais de saúde, incluindo um formulário de sensibilização para o risco e para as doentes. Foi também acrescentada uma advertência à embalagem exterior.
- O PRAC solicitou aos titulares das AIM dos medicamentos que contêm topiramato como monocomponente que realizassem estudos pós-autorização para avaliar a eficácia das medidas implementadas e avaliassem o nível de conhecimento dos profissionais de saúde e das doentes sobre os riscos e as medidas de minimização implementadas como resultado desta revisão.

Tendo em conta o que precede, o Comité considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm topiramato permanece favorável, sob reserva das condições acordadas para as Autorizações de Introdução no Mercado, das alterações acordadas à Informação do Medicamento e de outras medidas de minimização dos riscos, conforme descrito acima.

Por conseguinte, o Comité recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm topiramato.

O PRAC também concordou com o conteúdo da DHPC, juntamente com um plano de comunicação para a sua distribuição.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Para efeitos de clareza, as medidas adicionais de minimização dos riscos foram enumeradas individualmente na condição relativa ao requisito do PGR.

Conclusão geral

Consequentemente, o CHMP considera que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm topiramato permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e das condições anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CMDh recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm topiramato.