

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Topiramát patrí do farmakoterapeutickej skupiny antiepileptík [kód v anatomicke-terapeuticko-chemickom klasifikačnom systéme (ATC): N03AX11]. Topiramát je antiepileptický liek (AED), ktorý blokuje napäťovo závislé sodíkové kanály, znižuje membránovú depolarizáciu prostredníctvom podtypov glutamátových receptorov kyseliny amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropiónovej (AMPA)/kainátu, zvyšuje aktivitu receptora kyseliny gama-aminomamaslovej (GABA)(A) a je slabým inhibítorom uhlíkovej anhydrázy. Presný mechanizmus účinku nie je známy.

Topiramát bol prvýkrát povolený v júli 1995 v Spojenom kráľovstve. Lieky obsahujúce topiramát ako jedinú zložku sú v súčasnosti povolené vo všetkých členských štátoch Európskej únie (EÚ) a Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP). Lieky s topiramátom ako jedinou zložku sa indikujú na liečbu záchvatov a ako profylaxia migrény. V júni 2021 bol decentralizovaným postupom (SE/H/1963/001-004/DC) v Dánsku, Fínsku, na Islande, v Nórsku, Poľsku a vo Švédsku povolený kombinovaný liek s fixnou dávkou topiramátu/fentermínu na liečbu obezity a nadváhy pri určitých ochoreniach.

Je dokázané, že topiramát je teratogénny u myší, potkanov, králikov a ľudí. U ľudí topiramát prechádza placentou a v pupečníkovej a materskej krvi boli zistené podobné koncentrácie. Ďalej je známe, že klinické údaje z registrov gravidity naznačujú, že dojčatá vystavené topiramátu v monoterapii majú trojnásobne zvýšené riziko vrodených malformácií vrátane rásťperry a podnebia, hypospadie a mikrocefálie, čo už bolo uvedené v informáciách o lieku. Informácie o lieku obsahujúcom topiramát ako jedinú zložku už obsahovali zmienku o týchto rizikách a niekoľko opatrení na zníženie expozície gravidných žien. V prípade kombinovaného lieku obsahujúceho topiramát/fentermín je okrem informácií o lieku k dispozícii aj vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov, ako aj pre pacientov, ktorý zahŕňa riziko závažných nežiaducich pôrodných následkov po vystavení topiramátu in utero a opatrenia na minimalizáciu rizika. Okrem toho existuje štúdia o používaní liekov zameraná na účinnosť opatrení na minimalizáciu rizika s cieľom zabrániť používaniu v tehotenstve.

Na základe údajov zo severských registrov zozbieraných v rokoch 1996 až 2017 bola v literatúre o poruchách neurologického vývoja (NDD) súvisiacich s expozíciou in utero niekoľkým liekom AED uverejnená farmakoepidemiologická štúdia Bjørk a kol., 2022¹. Štúdia zahŕňala 4,5 milióna párov matiek a detí vrátane takmer 25 000 detí vystavených in utero aspoň jednému AED, ktoré boli sledované v priemere do ôsmeho roku života. Z výsledkov štúdie vyplynulo zvýšené riziko porúch autistického spektra (ASD) a mentálneho postihnutia (ID) u detí, ktorých matky užívali topiramát počas tehotenstva.

Na základe výsledkov štúdie, ktorú uskutočnili Bjørk a kol., 2022, Francúzsko (ANSM) iniciovalo v júni 2022 signálny postup na európskej úrovni na vyhodnotenie rizika porúch neurologického vývoja v dôsledku vystavenia topiramátu in utero. Na základe úvodného hodnotenia v rámci výboru PRAC sa považovalo za potrebné dôkladné posúdenie potenciálneho rizika porúch neurologického vývoja. Francúzsko (ANSM) iniciovalo 22. augusta 2022 postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad s ohľadom na známe riziko závažných vrodených malformácií (MCM), pokiaľ ide o pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich topiramát u tehotných žien a žien vo fertilnom veku (WCP) vo všetkých terapeutických indikáciách, a aby vydal odporúčanie, či sa majú povolenia na uvedenie týchto liekov na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

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. Uverejnené online 31. mája 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

Výbor PRAC prijal 31. augusta 2023 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDH v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC usúdil, že údaje preskúmané v kontexte tohto konania o postúpenej veci nespochybňujú účinnosť liekov obsahujúcich topiramát, keďže nie sú k dispozícii žiadne nové údaje na zmenu už stanoveného prínosu týchto liekov v príslušných schválených indikáciách.

Pokiaľ ide o riziká, výbor PRAC preskúmal celkové údaje predložené počas tohto preskúmania v súvislosti s poruchami NDD a ďalej preskúmal nové relevantné údaje o známom riziku závažných vrodených malformácií. Tieto údaje zahŕňali odpovede, ktoré písomne predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, ďalšiu dostupnú literatúru a výsledok konzultácie s Vedeckou poradnou skupinou pre neurológiu (SAG-N).

Pokiaľ ide o NDD, výbor zvážil tri farmakoepidemiologické štúdie, ktoré sú veľmi dôležité pre posúdenie potenciálneho rizika, pretože sa v nich pracovalo s užitočnými zdrojmi údajmi, boli zodpovedajúco navrhnuté a dobre vykonané.

Štúdia Bjørk a kol. z roku 2022 sa uskutočnila v dobre zavedených národných registroch zdravotnej starostlivosti vychádzajúcich z populácie z piatich severských krajín, ktoré majú podobné kontexty zdravotnej starostlivosti a štruktúru údajov o zdraví. V prípade topiramátu bola zaznamenaná vyššia prevalencia výsledkov NDD u detí matiek s epilepsiou, ktoré boli počas tehotenstva vystavené topiramátu v porovnaní s deťmi neexponovaných matiek s epilepsiou. Z ďalšieho preskúmania dostupných údajov vyplynulo, že podstatná časť tohto zvýšeného výskytu prípadov NDD súvisí s prísnymi mechanizmami výberu, ktoré stoja za nízkym podielom expozície topiramátu v tehotenstve, hoci kauzálna úloha topiramátu pri vývoji NDD sa považuje za možnú po prenatálnej expozícii. Nebolo však možné určiť časť odhadovaného relatívneho rizika, ktoré je skutočne spôsobené topiramátom alebo vzhľadom na základné charakteristiky pacienta a/alebo ochorenia, takže dôkazy celkovo ostávajú nedostatočné.

Štúdia, ktorú uskutočnili Dreier a kol., 2023², bola vypracovaná v podstate v rovnakom súbore údajov ako štúdia, ktorú uskutočnili Bjørk a kol., 2022, ale sústredila sa len na matky, ktoré mali epilepsiu. V tejto štúdii bol zaznamenaný zvýšený výskyt poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u detí vystavených topiramátu in utero v porovnaní s matkami/deťmi, ktoré neboli vystavené AED. Okrem toho sa v tejto štúdii zaznamenali aj zvýšené bodové odhady pre ASD a ID, hoci neboli štatisticky významné. Zo štúdií, ktoré uskutočnili Bjørk a kol. (2022) a Dreier a kol. (2023) celkovo vyplýva 2- až 3-násobne vyššia prevalencia ASD, ID alebo ADHD u takmer 300 detí od matiek s epilepsiou vystavených topiramátu in utero v porovnaní s deťmi od matiek s epilepsiou, ktoré neboli vystavené AED. Podobne ako v prípade Bjørk a kol. z roku 2022 zostáva v tejto štúdii nejasné aj to, do akej miery je toto vyššie riziko NDD spôsobené vystavením topiramátu alebo inými rizikovými faktormi, ktoré sú častejšie u matiek vystavených topiramátu. Výbor PRAC však usúdil, že tieto údaje sú dostatočne spoľahlivé na to, aby sa odrazili v informáciách o lieku.

Štúdia Hernandez-Diaz a kol. (2022)³ bola kohortovou štúdiou, na ktorej sa zúčastnili tehotné ženy a ich deti a ktorá sa uskutočnila v databázach používania zdravotnej starostlivosti v USA. Celkovo bolo identifikovaných 2 469 tehotenstiev vystavených topiramátu a z nich 1 030 tehotenstiev u matiek, ktoré mali epilepsiu. V tejto štúdii sa analyzovali aj údaje týkajúce sa lamotrigínu aj valproátu.

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. Uverejnené online, 17. apríla 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online pred tlačou. PMID: 37067807

³ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), v: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022 Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47

Expozície lamotrigínu majú osobitný význam pri riešení otázky zámeny podľa indikácie, keďže táto látka sa vo veľkej miere považuje za bezpečnú pre vývoj plodu. Analýzy zahŕňali 7 130 gravidít s expozíciou lamotrigínu, z ktorých 3 134 bolo u matiek s epilepsiou. Zvýšené riziko NDD pozorované u detí tehotných matiek vystavených valproátu môže podporiť analýzy citlivosti skúšky s jej osvedčeným zvýšeným rizikom pre NDD. V prípade valproátu sa zaznamenalo očakávané zvýšenie pomeru rizika pre výsledky NDD. V tejto štúdii sa však nepreukázal zvýšený pomer rizika, pokiaľ ide o poruchy neurologického vývoja u detí žien s epilepsiou pri expozícii topiramátu alebo lamotrigínu in utero. To podporuje skutočnosť, že iné faktory ako expozícia topiramátu aspoň čiastočne vysvetľujú zvýšený výskyt porúch neurologického vývoja pri porovnávaní detí vystavených topiramátu in utero s neexponovanými deťmi z celkovej populácie. Výbor PRAC usúdil, že táto štúdia má osobitný význam v tomto preskúmaní vzhľadom na veľký počet tehotenstiev s expozíciou topiramátu, primeraný rozvrh štúdie, príslušnú dĺžku sledovania detí počas 8 rokov, značný podiel relevantných udalostí a primeranú pozornosť vzhľadom ku kontrole odchýlok.

Hoci vzhľadom na nekonzistentné výsledky z existujúcich údajov nebolo možné dospieť k jednoznačnému záveru o riziku NDD, výbor PRAC dospel k záveru, že NDD by sa mali považovať za významné potenciálne riziko pre používanie topiramátu počas gravidity a že údaje z týchto troch pozorovacích štúdií by sa mali premietnuť do informácií o lieku pre všetky lieky obsahujúce topiramát.

Pokiaľ ide o vrodené malformácie a obmedzenia rastu plodu, sú dobre stanovené identifikované riziká po expozícii topiramátu in utero a sú už uvedené v informáciách o lieku pre všetky lieky obsahujúce topiramát. Ďalšie dôkazy zo štúdií, ktoré uskutočnili Cohen a kol. (2023)⁴ a Hernandez-Diaz (2017)⁵, ďalej potvrdzujú riziko závažných nežiaducich pôrodných následkov pri použití topiramátu a poskytujú ďalšie objasnenie rozsahu týchto rizík. Z dostupných údajov vyplýva, že u žien, ktoré dostávali topiramát počas tehotenstva, malo 4 až 9 zo 100 detí vrodené chyby v porovnaní s 1 až 3 zo 100 detí narodených ženám, ktoré takúto liečbu neužívali. Okrem toho približne 18 detí z každých 100 bolo menších a pri narodení malo nižšiu váhu, ako sa očakávalo, keď matky počas tehotenstva užívali topiramát, v porovnaní s piatimi deťmi zo 100 detí narodených matkám bez epilepsie a bez užívania antiepileptických liekov. Výbor PRAC dospel k názoru, že tieto výsledky sa majú premietnuť do informácií o lieku pre všetky lieky obsahujúce topiramát.

Pokiaľ ide o opatrenia na minimalizáciu rizika v súvislosti s týmito rizikami, výbor PRAC potvrdil už zavedené opatrenia a odporučil ďalšie sprísnenie kontraindikácií. Výbor tiež schválil zavedenie ďalších opatrení a nástrojov na minimalizáciu rizík vo forme programu prevencie tehotenstva. V informáciách o lieku sa vykonalo niekoľko zmien a doplnení presného znenia týchto opatrení, aby sa zabezpečila ďalšia zrozumiteľnosť.

Výbor PRAC teda potvrdil kontraindikácie v tehotenstve, ak sa topiramát používa na prevenciu migrény alebo na liečbu obezity či nadváhy. Vo všetkých indikáciách sa už uplatňujú odporúčania týkajúce sa testu gravidity pred liečbou žien vo fertilnom veku a potreby použitia vysoko účinnej antikoncepcnej metódy. K dispozícii sú aj upozornenia o absolútnej potrebe informovania žien o rizikách používania topiramátu počas tehotenstva.

Výbor okrem toho odporučil zavedenie kontraindikácií v indikácii epilepsie. Hoci vedecká poradná skupina SAG-N neusúdila, že existuje dostatok dostupných dôkazov na podporu kontraindikácie pri používaní topiramátu na liečbu epilepsie počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, výbor PRAC usúdil, že kontraindikácia v tehotenstve a u žien vo fertilnom veku je opodstatnená, pokiaľ nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba, ak sa nepoužíva vysoko účinná antikoncepcia. V prípade druhej skupiny

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, 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694

výbor PRAC súhlasil so zavedením výnimky pre ženy, pre ktoré neexistuje vhodná alternatíva, ale ktoré plánujú tehotenstvo a sú plne informované o rizikách užívania topiramátu počas tehotenstva. Je to v súlade so stanoviskom vedeckej poradnej skupiny SAG-N.

Pokiaľ ide o indikáciu epilepsie, výbor PRAC tiež potvrdil súčasné odporúčanie zvážiť alternatívne terapeutické možnosti pre ženy vo fertilnom veku a informácie o rizikách neliečenej epilepsie počas tehotenstva. Výbor PRAC potvrdil súčasné odporúčania, konkrétne potrebu lekárskej konzultácie so ženami plánujúcimi tehotenstvo pred otehotnením na opätovné posúdenie liečby topiramátom a zváženie iných možností liečby, ako aj potrebu, aby pacientky ihneď informovali svojho lekára o svojom tehotenstve a spolu so svojím lekárom rozhodli, či má liečba topiramátom pokračovať počas tehotenstva.

Výbor PRAC okrem toho súhlasil s tým, že liečbu topiramátom u detí ženského pohlavia a žien vo fertilnom veku má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou epilepsie alebo migrény. Ako zdôraznila skupina SAG-N, topiramát nie je liekom prvej línie na epileptické poruchy ani jedinou možnosťou pre osobitný syndróm. Preto je potrebné zvážiť alternatívne terapeutické možnosti u detí ženského pohlavia a žien vo fertilnom veku. Pokiaľ ide o kombinovaný liek s fixnou dávkou topiramátu/fentermínu, výbor PRAC potvrdil súčasné odporúčanie, že liečbu má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou obezity. Pri všetkých indikáciách by sa mala potreba liečby topiramátom prehodnotiť aspoň raz ročne, aby sa potvrdilo, že sa dodržiava program prevencie tehotenstva.

Na základe preskúmania potenciálne klinicky relevantnej interakcie medzi topiramátom a systémovou hormonálnou antikoncepciou výbor PRAC odporučil ako preventívne opatrenie, aby ženy používajúce systémovú hormonálnu antikoncepciu boli tiež informované o použití bariérovej metódy na zabezpečenie vysoko účinnej antikoncepcie. Na základe potreby odsledovať aspoň jeden menštruačný cyklus a zaistiť, aby topiramát bol z tela primerane odstránený, výbor odporučil tiež aktualizovať informácie o lieku pre všetky lieky obsahujúce topiramát tak, aby odzrkadľovali potrebu pokračovať v antikoncepcii aspoň štyri týždne po ukončení liečby.

V indikáciách, ktoré sa týkajú použitia topiramátu u mladých dievčat s epilepsiou alebo na prevenciu migrény, sa okrem toho poukazuje na to, že predpisujúci lekári musia zabezpečiť, aby rodičia/opatrovatelia dievčat pochopili potrebu obrátiť sa na špecialistu, keď nastúpi prvá menštruácia. Vtedy sa pacientom a ich rodičom/opatrovateľom majú poskytnúť komplexné informácie o rizikách spôsobených expozíciou topiramátu in utero a o potrebe používať vysoko účinnú antikoncepciu hneď, ako to bude relevantné.

Výbor okrem toho považoval za potrebné zaviesť ďalšie opatrenia a nástroje na minimalizáciu rizika ako vzdelávacie materiály pre zdravotníckych pracovníkov vo forme príručky pre zdravotníckych pracovníkov a formulára na zvýšenie informovanosti o rizikách, ktorý sa má vyplniť s pacientom, a pre pacientov vo forme príručky pre pacientov. Tieto opatrenia sa zavádzajú s cieľom zvýšiť informovanosť zdravotníckych pracovníkov a pacientov o rizikách nežiaducich účinkov po expozícii topiramátu in utero a zdôrazniť opatrenia programu prevencie tehotenstva zameraného na minimalizáciu expozície tehotenstva počas liečby liekmi obsahujúcimi topiramát.

Výbor tiež odporučil, aby bola karta pacienta umiestnená vnútri vonkajšieho obalu alebo pripevnená na jednej strane vonkajšieho obalu, a aby na vonkajšom obale bolo umiestnené upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov na riziká otehotnenia pri používaní topiramátu. Výbor PRAC poznamenal, že o použití piktogramu diskutovala skupina SAG-N, ale v súvislosti s týmto možným opatrením sa nedosiahla zhoda. Výbor PRAC usúdil, že vizuálne symboly možno v jednotlivých členských štátoch interpretovať odlišne. Výbor PRAC ďalej poznamenal, že v rámci svojich právomocí môžu príslušné vnútroštátne orgány podľa potreby rozhodnúť o použití piktogramu na vnútroštátnej úrovni. Takisto bolo poznamenané, že o použití upozornení v rámci informácií o lieku môžu podľa potreby rozhodnúť príslušné vnútroštátne orgány na vnútroštátnej úrovni.

Výbor tiež usúdil, že držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce topiramát ako jedinú zložku majú byť požiadaní, aby zaviedli ďalšie farmakovigilančné činnosti vo forme štúdie o používaní lieku s cieľom vyhodnotiť účinnosť zavedených opatrení na minimalizáciu rizík s osobitným zameraním na prevenciu tehotenstva a ďalšiu charakteristiku vzorcov predpisovania topiramátu v cieľových populáciách na prevenciu tehotenstva. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce topiramát ako jedinú zložku okrem toho musia uskutočniť prieskumy medzi zdravotníckymi pracovníkmi a pacientmi s cieľom posúdiť ich znalosti a správanie, pokiaľ ide o riziká používania topiramátu počas gravidity a opatrenia zavedené na prevenciu tehotenstva, ako aj prijatia/použitia vzdelávacích materiálov v rámci programu prevencie tehotenstva. Protokoly pre štúdiu o používaní lieku a prieskumy sa majú predložiť výboru PRAC v súlade s článkom 107n ods. 1 smernice 2001/83/ES podľa schváleného časového harmonogramu.

Bolo tiež schválené priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) spolu s plánom komunikácie s cieľom informovať príslušných zdravotníckych pracovníkov o nových odporúčaniach a opatreniach na minimalizovanie rizík schválených, ako je opísané vyššie.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich topiramát zostáva priaznivý za predpokladu, že sa dodržia dohodnuté zmeny v informáciách o lieku, prípadne dohodnuté podmienky povolení na uvedenie na trh a iné opatrenia na minimalizáciu rizík.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- Výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov o liekoch obsahujúcich topiramát.
- Výbor PRAC preskúmal celkové údaje predložené počas tohto preskúmania v súvislosti s rizikom NDD a ďalej preskúmal nové relevantné údaje o známom riziku MCM. Tieto údaje zahŕňali odpovede, ktoré písomne predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, ďalšiu dostupnú literatúru a výsledok konzultácie so skupinou SAG-N.
- Výbor PRAC potvrdil súčasné poznatky, že MCM a obmedzenia rastu plodu sú identifikované riziká.
- Výbor PRAC vzal na vedomie zvýšené riziko NDD vrátane ASD, ID alebo ADHD u detí matiek s epilepsiou vystavených topiramátu in utero ako možné v porovnaní s deťmi matiek s epilepsiou, ktoré nie sú vystavené AED. V tejto fáze však nebolo možné dospieť k žiadnemu konečnému záveru, pretože dostupné údaje z epidemiologických štúdií v tejto veci vykazujú nekonzistentné výsledky. NDD by sa preto mali považovať za významné potenciálne riziko pre užívanie topiramátu počas gravidity.
- Vzhľadom na nové potenciálne riziko NDD spolu so známymi rizikami MCM a obmedzením rastu plodu výbor PRAC dospel k záveru, že je potrebné zaviesť ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika vo forme programu prevencie gravidity na zníženie expozície topiramátu in utero.

Výbor PRAC potvrdil kontraindikáciu u tehotných žien a žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu, pri indikácii migrény a liečby nadváhy, a súčasne odporučil zavedenie kontraindikácie pri indikácii epilepsie. Pokiaľ ide o epilepsiu, výbor PRAC súhlasil s tým, že kontraindikácia pre tehotné ženy a ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu tehotenstve je uplatniteľná, ak existuje vhodná alternatívna liečba. Uvádza sa však výnimka pre tie ženy vo fertilnom veku, ktoré plánujú tehotenstvo, ale pre ne neexistuje vhodná alternatíva, a ktoré sú plne informované o rizikách užívania topiramátu počas tehotenstva.

- Výbor PRAC takisto odporučil ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík pozostávajúce z karty pacientov a vzdelávacích materiálov pre zdravotníckych pracovníkov vrátane formulára informovanosti o rizikách a pre pacientov. Upozornenie bolo pridané aj na vonkajší obal.
- Výbor PRAC požiadal držiteľov povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce topiramátu ako jedinú zložku, aby uskutočnili štúdie po uvedení na trh na vyhodnotenie účinnosti zavedených opatrení a aby posúdili úroveň poznatkov zdravotníckych pracovníkov a pacientov, pokiaľ ide o opatrenia týkajúce sa rizík a minimalizácie, ktoré boli zavedené ako výsledok tohto preskúmania.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich topiramát zostáva priaznivý za predpokladu, že sú splnené dohodnuté podmienky týkajúce sa povolení na uvedenie na trh, dohodnutých zmien informácií o lieku a iných opatrení na minimalizáciu rizík, ako sa uvádza vyššie.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky s obsahom topiramátu.

Výbor PRAC tiež schválil znenie oznámenia DHCP spolu s plánom komunikácie na jeho distribúciu.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Na lepšiu prehľadnosť boli dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík uvedené jednotlivo v podmienke týkajúcej sa požiadavky na RMP.

Celkový záver

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich topiramát s dlhodobým účinkom ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia vyššie opísané podmienky.

Koordinačná skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce topiramát.