

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Topiramat tillhör den terapeutiska klassen av antiepileptika (anatomisk terapeutisk kemisk (ATC) klassificeringssystemkod: N03AX11). Topiramat är ett antiepileptiskt läkemedel som blockerar spänningsstyrda natriumkanaler, minskar membranpolarisering genom amino-3-hydroxi-5-metylisoxazol-4-propionsyra- (AMPA)/kainatsubtyper av glutamatreceptorer, förstärker gammaaminosmörtsyra (GABA)(A)-receptoraktiviteten och är en svag karbanhydrashämmare. Den exakta verkningsmekanismen är okänd.

Topiramat godkändes för första gången i juli 1995 i Förenade kungariket. Läkemedel som innehåller topiramat som enda komponent är för närvarande godkända i alla medlemsstater i Europeiska unionen (EU)/Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES). Topiramat som enda komponent är indicerat för behandling av anfall och som profylax av migrän. I juni 2021 godkändes ett kombinationsläkemedel som innehåller topiramat/fentermin genom ett decentraliserat förfarande (SE/H/1963/001-004/DC) i Danmark, Finland, Island, Norge, Polen och Sverige för behandling av fetma och övervikt på vissa villkor.

Det är väl fastställt att topiramat är teratogent hos möss, råttor, kaniner och människor. Hos människor passerar topiramat moderkakan och liknande koncentrationer har hittats i navelsträngen och i moderns blod. Det är vidare känt att kliniska data från graviditetsregister indikerar att spädbarn som exponeras för topiramat som monoterapi har en trefaldigt ökad risk för medfödda missbildningar, såsom läpp- och gomspalt, hypospadi och mikrocefali, vilket redan återspeglades i produktinformationen. Produktinformationen för läkemedel som innehåller topiramat som enda komponent innehöll redan information om dessa risker och ett antal åtgärder för att minska gravida kvinnors exponering beskrivs. För kombinationsläkemedlet topiramat/fentermin finns det, utöver produktinformationen, ett utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal och för patienter, som tar upp risken för allvarliga fosterskador efter exponering i livmodern för topiramat, och åtgärder för riskminimering. Dessutom har en studie av läkemedelsanvändning genomförts för att undersöka den ändamålsenliga verkan av riskminimeringsåtgärderna för att undvika användning under graviditet.

En farmakoepidemiologisk studie av Bjørk et al., 2022¹, publicerades 2022 i litteraturen om utvecklingsneurologiska tillstånd i samband med exponering i livmodern för flera antiepileptiska läkemedel baserat på data från nordiska register som samlats in mellan 1996 och 2017. Studien omfattade 4,5 miljoner moder- och barnpar, varav nästan 25 000 barn exponerades i livmodern för minst ett antiepileptiskt läkemedel och följdes upp fram till sitt åttonde levnadsår i genomsnitt. Studieresultaten tydde på en ökad risk för autismspektrumtillstånd och intellektuell funktionsnedsättning hos barn vars mödrar tog topiramat under graviditeten.

På grundval av resultaten av studien från Bjørk et al., 2022, inledde Frankrike (ANSM) i juni 2022 ett signalförfarande på europeisk nivå för att utvärdera risken för utvecklingsneurologiska tillstånd på grund av exponering för topiramat i livmodern. Efter en första utvärdering vid PRAC ansågs det motiverat att göra en grundlig bedömning av den potentiella risken för utvecklingsneurologiska tillstånd. Den 22 augusti 2022 inledde Frankrike (ANSM) ett hänskjutandeförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata och uppmanade PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) att, med beaktande av den kända risken för större medfödda missbildningar, bedöma inverkan av de ovanstående farhågorna på nytta/riskförhållandet för läkemedel innehållande topiramat hos gravida kvinnor och fertila kvinnor vid alla indikationer, samt att utfärda en rekommendation om huruvida godkännandena för försäljning av dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

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. Publicerad online maj 31, 2022. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

PRAC antog en rekommendation den 31 augusti 2023, som sedan behandlades av CMD(h) (samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

PRAC fann att de data som granskats inom ramen för detta hänskjutandeförfarande inte ifrågasätter effekten av läkemedel innehållande topiramat eftersom inga nya data har gjorts tillgängliga för att ändra den redan fastställda nyttan med läkemedlen vid de respektive godkända indikationerna.

När det gäller risker granskade PRAC samtliga data som lämnats in under denna granskning i förhållande till utvecklingsneurologiska tillstånd, och granskade vidare nya relevanta data om den kända risken för större medfödda missbildningar. Dessa data innefattade de svar som lämnats in skriftligen av innehavarna av godkännande för försäljning, ytterligare tillgänglig litteratur och resultatet av samrådet med den vetenskapliga rådgivande gruppen för neurologi (SAG-N).

Vad gäller utvecklingsneurologiska tillstånd ansåg kommittén att tre farmakoepidemiologiska studier var av stor betydelse för att bedöma denna potentiella risk, eftersom dessa studier utfördes med användbara datakällor, hade relevanta utformningar och var väl genomförda.

Studien av Bjørk et al. 2022 genomfördes i väletablerade nationella befolkningsbaserade hälso- och sjukvårdsregister från de fem nordiska länderna, som har liknande hälso- och sjukvårdssammanhang och hälsodatastrukturer. För topiramat iaktogs en högre prevalens av utvecklingsneurologiska tillstånd hos barn till mödrar med epilepsi som hade exponerats för topiramat under graviditeten, jämfört med barn till oexponerade mödrar med epilepsi. Ytterligare granskning av tillgängliga data tydde på att en betydande del av denna ökade förekomst av utvecklingsneurologiska tillstånd är relaterad till starka urvalsmekanismer bakom den låga andelen exponeringar för topiramat under graviditet, även det betraktas som möjligt att topiramat spelar en orsaksroll för utvecklingen av utvecklingsneurologiska tillstånd efter prenatal exponering. Det var dock inte möjligt att fastställa den andel av den uppskattade relativa risken som faktiskt beror på topiramat eller på de underliggande patient- och/eller sjukdomsegenskaperna, vilket innebär att beläggen förblir svaga totalt sett.

Studien av Dreier et al., 2023², genomfördes i huvudsak i samma datauppsättning som studien av Bjørk et al., 2022, men var endast inriktad på mödrar med epilepsi. I denna studie observerades en ökad förekomst av adhd (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) hos barn som exponerats för topiramat i livmodern jämfört med mödrar/barn som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel. Dessutom sågs ökade punktskattningar för autismspektrumtillstånd och intellektuell funktionsnedsättning även i denna studie, även om de inte var statistiskt signifikanta. Sammantaget tyder studierna av Bjørk et al., 2022 och Dreier et al., 2023 på en två- till trefaldigt högre prevalens av autismspektrumtillstånd, intellektuell funktionsnedsättning eller adhd hos nästan 300 barn till mödrar med epilepsi som exponerats för topiramat i livmodern jämfört med barn till mödrar med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel. I likhet med Bjørk et al. 2022 är det även för denna studie oklart i vilken utsträckning denna högre risk för utvecklingsneurologiska tillstånd orsakas av topiramatexponering eller andra riskfaktorer som är vanligare hos mödrar som exponeras för topiramat. Trots detta ansåg PRAC att dessa data är tillräckligt starka för att återspeglas i produktinformationen.

Studien av Hernandez-Diaz et al., 2022³ var en kohortstudie på gravida kvinnor och deras barn som utfördes i databaser för hälso- och sjukvård i USA. Totalt sett identifierades 2 469 graviditeter som

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.* Publicerad online i april 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online före tryck. PMID: 37067807

³ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., "Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children" (2022), i sammandrag från ICPE 2022, den 38:e internationella konferensen om

exponerats för topiramat, och bland dessa fanns 1 030 graviditeter hos mödrar med epilepsi. Data för både lamotrigin och valproat analyserades också i denna studie. Exponeringar för lamotrigin är särskilt relevanta för att hantera störfaktorer efter indikation, eftersom denna substans allmänt anses vara säker för det växande fostret. I dessa analyser ingick 7 130 graviditeter som exponerats för lamotrigin, varav 3 134 var hos mödrar med epilepsi. Den ökade risken för utvecklingsneurologiska tillstånd som observerats hos barn till gravida mödrar som exponerats för valproat kan stödja analyser av analyskänslighet med dess väl fastställda ökade risk för utvecklingsneurologiska tillstånd. För valproat sågs förväntade ökningarna av riskkvoterna för utvecklingsneurologiska tillstånd. Denna studie visade dock inte på ökade riskkvotvärden för utvecklingsneurologiska tillstånd hos barn vars mödrar har epilepsi och som exponerats för topiramat eller för lamotrigin i livmodern. Detta stöder att andra faktorer än topiramatexponering, åtminstone delvis, förklarar den ökade förekomsten av utvecklingsneurologiska tillstånd vid jämförelse av barn som exponerats i livmodern för topiramat med icke-exponerade barn från den allmänna populationen. PRAC ansåg att denna studie är särskilt viktig i denna granskning med tanke på det stora antalet graviditeter som exponerats för topiramat, dess lämpliga utformning, den relevanta längden på uppföljningen av barn över 8 år, en anmärkningsvärd andel relevanta händelser och lämplig uppmärksamhet på kontroll av snedvridning.

Även om det inte gick att dra någon definitiv slutsats om risken för utvecklingsneurologiska tillstånd mot bakgrund av de inkonsekventa resultaten av de för närvarande tillgängliga uppgifterna, drog PRAC slutsatsen att utvecklingsneurologiska tillstånd bör betraktas som en betydande potentiell risk vid användning av topiramat under graviditeten och att data från dessa tre observationsstudier bör återspeglas i produktinformationen för alla läkemedel innehållande topiramat.

Vad gäller medfödda missbildningar och hämmad fostertillväxt är dessa väl fastställda risker efter exponering för topiramat i livmodern och återges redan i produktinformationen för alla läkemedel innehållande topiramat. Ytterligare belägg från studierna av Cohen et al. 2023⁴ och Hernandez-Diaz 2017 bekräftar⁵ riskerna för allvarliga fosterskador med topiramat och ger ytterligare klarhet om omfattningen av dessa risker. Tillgängliga data visar att hos kvinnor som tog topiramat under graviditeten hade 4–9 av 100 barn medfödda missbildningar, jämfört med 1–3 av 100 barn födda av kvinnor som inte var under sådan behandling. Dessutom var omkring 18 barn av 100 mindre och vägde mindre än väntat vid födseln när mödrarna hade tagit topiramat under graviditeten, jämfört med 5 barn per 100 barn som föddes av mödrar utan epilepsi och som inte tog antiepileptiska läkemedel. PRAC ansåg att dessa resultat bör återspeglas i produktinformationen för alla läkemedel innehållande topiramat.

När det gäller riskminimeringsåtgärder i förhållande till dessa risker bekräftade PRAC de åtgärder som redan införts och rekommenderade ytterligare förstärkning av kontraindikationerna. Kommittén enades också om införandet av ytterligare åtgärder och verktyg för riskminimering i form av ett program för graviditetsprevention. Ett antal ändringar av den exakta formuleringen av dessa åtgärder gjordes också i produktinformationen för att ge ytterligare klarhet.

PRAC bekräftade således kontraindikationerna vid graviditet när topiramat används som migränprofylax eller för behandling av fetma eller övervikt. För alla indikationer har man dessutom redan infört råd om graviditetstester före behandlingen av gravida kvinnor och fertila kvinnor och om behovet av att använda en högeffektiv preventivmetod. Det finns också uttalanden om att kvinnor måste få fullständig information om riskerna med användning av topiramat under graviditet.

farmakoepidemiologi och terapeutisk riskhantering (ICPE), Köpenhamn, Danmark, 26–28 augusti 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*, 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694

Dessutom rekommenderade kommittén införandet av kontraindikationer i epilepsiindikationen. Även om SAG-N inte ansåg att det fanns tillräckliga tillgängliga belägg till stöd för en kontraindikation om användning av topiramat under graviditet och hos fertila kvinnor för behandling av epilepsi, ansåg PRAC att en kontraindikation i samband med graviditet är motiverad, såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling, samt för fertila kvinnor som inte använder ett högeffektivt preventivmedel. För den senare gruppen enades PRAC om att införa ett undantag för kvinnor för vilka det inte finns något lämpligt alternativ men som planerar en graviditet och är fullständigt informerade om riskerna med att ta topiramat under graviditet. Detta är i linje med SAG-N:s ståndpunkt.

När det gäller indikationen epilepsi bekräftade PRAC också de nuvarande råden om att överväga alternativa behandlingsalternativ för fertila kvinnor och informationen om riskerna med okontrollerad epilepsi under graviditeten. PRAC bekräftade de aktuella råden, dvs. behovet av undersökning inför graviditet för kvinnor som planerar att bli gravida för att ompröva behandlingen med topiramat och överväga andra behandlingsalternativ, samt att patienterna omedelbart måste informera sin läkare i händelse av graviditet och att patienterna tillsammans med sin läkare ska besluta huruvida behandling med topiramat ska fortsätta under graviditeten.

Dessutom enades PRAC om att behandling av flickor och fertila kvinnor med topiramat bör inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller migrän. Såsom har betonats av SAG-N är topiramat varken förstahandsläkemedlet för epileptiska sjukdomar eller det enda alternativet för något specifikt syndrom. Därför bör alternativa behandlingsalternativ övervägas för flickor och fertila kvinnor. För kombinationsläkemedel med topiramat/fentermin bekräftade PRAC den aktuella rekommendationen att behandling ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av fetma. Vid alla indikationer bör behovet av behandling med topiramat omprövas minst en gång per år för att bekräfta att programmet för förebyggande av graviditet följs.

Baserat på granskningen av en potentiellt kliniskt relevant interaktion mellan topiramat och systemiska hormonella preventivmedel rekommenderade PRAC som en försiktighetsåtgärd att kvinnor som använder systemiska hormonella preventivmedel också bör rådas att använda en barriärmetod för att säkerställa ett mycket effektivt skydd mot graviditet. Med tanke på behovet av att täcka minst en menstruationscykel och för att säkerställa att topiramat har avlägsnats tillräckligt ur kroppen, rekommenderade kommittén även att produktinformationen för alla läkemedel som innehåller topiramat uppdateras, för att återspegla behovet av att fortsätta att använda preventivmedel i minst fyra veckor efter det att behandlingen avslutats.

I indikationerna om användning av topiramat hos flickor med epilepsi eller som migränprofylax betonas vidare att förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdgivare till flickor förstår behovet av att kontakta en specialist när flickan får sin första menstruation. Vid den tidpunkten ska patienten och föräldern/vårdgivaren/vårdgivarna förses med fullständig information om riskerna på grund av exponering för topiramat i livmodern och om behovet av användning av högeffektiva preventivmedel så snart det är relevant.

Dessutom ansåg kommittén att det var nödvändigt att införa ytterligare åtgärder och verktyg för riskminimering som utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal i form av en vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal, inklusive ett formulär för riskmedvetenhet som ska fyllas i tillsammans med patienten, och för patienter i form av en patientguide. Dessa åtgärder har införts för att öka hälso- och sjukvårdspersonalens och patienternas medvetenhet om riskerna för negativa effekter efter exponering i livmodern för topiramat, och för att lyfta fram åtgärderna i det graviditetsförebyggande programmet som syftar till att minimera exponering under graviditet vid behandling med läkemedel innehållande topiramat.

Kommittén rekommenderade även att ett patientkort ska placeras inuti eller fästas på ena sidan av den yttre förpackningen samt en varning på ytterförpackningen för att varna fertila kvinnor om

riskerna med att vara gravid under användning av topiramat. PRAC noterade att användningen av ett piktogram hade diskuterats av SAG-N, men att inget samförstånd nåddes om denna möjliga åtgärd. PRAC ansåg att visuella symboler kan tolkas olika i de olika medlemsstaterna. PRAC noterade vidare att de nationella behöriga myndigheterna, som en del av sitt ansvarsområde, kan besluta att införa ett piktogram på nationell nivå när så är relevant. Det noterades också att användningen av fasta varningar i produktinformationen kan beslutas av de nationella behöriga myndigheterna på nationell nivå i tillämpliga fall.

Slutligen ansåg kommittén att innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller topiramat som enda komponent bör uppmanas att genomföra ytterligare farmakovigilansaktiviteter i form av en läkemedelsanvändningsstudie för att utvärdera effekten av de genomförda riskminimeringsåtgärderna med ett särskilt fokus på att förhindra graviditet och på att ytterligare karakterisera förskrivningsmönstren för topiramat i målpopulationerna för graviditetsprevention. Innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller topiramat som enda komponent ska dessutom utföra undersökningar hos hälso- och sjukvårdspersonal och patienter för bedömning av deras kunskap och beteende i enlighet med vad som är tillämpligt med avseende på riskerna för topiramatanvändning under graviditet och de åtgärder som genomförs för att förhindra graviditet samt för mottagande/användning av utbildningsmaterial som en del av graviditetspreventionsprogrammet. Protokollen för studien och undersökningarna av läkemedelsanvändning ska lämnas in till PRAC i enlighet med artikel 107n.1 i direktiv 2001/83/EG enligt överenskomna tidsfrister.

Utskick av ett direktadresserat brev till hälso- och sjukvårdspersonal beslutades, tillsammans med en kommunikationsplan, för att informera berörd hälso- och sjukvårdspersonal om de nya rekommendationerna och riskminimeringsåtgärderna som överenskommits och beskrivs ovan.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande topiramat är fortsatt gynnsamt med beaktande av de överenskomna ändringarna i produktinformationen, de överenskomna villkoren för godkännandena för försäljning i tillämpliga fall, och andra åtgärder för riskminimering.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata för läkemedel som innehåller topiramat.
- PRAC granskade samtliga data som lämnats in under denna granskning med avseende på risken för utvecklingsneurologiska tillstånd och granskade vidare nya relevanta data om den kända risken för större medfödda missbildningar. Dessa data innefattade de svar som lämnats in skriftligen av innehavarna av godkännande för försäljning, ytterligare tillgänglig litteratur och resultatet av samrådet med SAG-N.
- PRAC bekräftade den aktuella kunskapen om att större medfödda missbildningar och hämmad fostertillväxt är identifierade risker.
- PRAC ansåg att det var möjligt med en ökad risk för utvecklingsneurologiska tillstånd, inklusive autismspektrumtillstånd, intellektuell funktionsnedsättning eller adhd hos barn som har mödrar med epilepsi och som exponeras för topiramat i livmodern, jämfört med barn som har mödrar med epilepsi och som inte exponeras för ett antiepileptiskt läkemedel. Inga slutgiltiga slutsatser kunde dock dras i detta skede, eftersom tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier i denna fråga visar på inkonsekventa resultat. Därför bör utvecklingsneurologiska tillstånd betraktas som en viktig potentiell risk för användning av topiramat under graviditet.

- Med tanke på den nya potentiella risken för utvecklingsneurologiska tillstånd, tillsammans med de kända riskerna med större medfödda missbildningar och hämmad fostertillväxt, drog PRAC slutsatsen att det finns ett behov av att vidta ytterligare riskminimeringsåtgärder i form av ett graviditetspreventionsprogram för att minska exponeringen för topiramat i livmodern.

Samtidigt som PRAC bekräftade kontraindikationerna vid graviditet och hos fertila kvinnor som inte använde ett mycket effektivt preventivmedel vid indikationerna migrän och behandling av övervikt, rekommenderade kommittén också införandet av kontraindikationer vid epilepsiindikationen. När det gäller epilepsi höll PRAC också med om att kontraindikationen vid graviditet är tillämplig såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling, samt hos fertila kvinnor som inte använder mycket effektiva preventivmedel. För den senare gruppen inkluderas dock ett undantag för kvinnor för vilka det inte finns något lämpligt alternativ men som planerar en graviditet och som är fullständigt informerade om riskerna med att ta topiramat under graviditet.

- PRAC rekommenderade även ytterligare riskminimeringsåtgärder i form av ett patientkort och utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal, inräknat ett riskinformationsformulär och för patienter. En varning lades också till på ytterförpackningen.
- PRAC begärde att innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller topiramat som enda komponent skulle genomföra studier efter godkännandet för att utvärdera de genomförda åtgärdernas effektivitet och bedöma hälso- och sjukvårdspersonalens och patienternas kunskapsnivå om riskerna och de minimeringsåtgärder som genomförts som ett resultat av denna granskning.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande topiramat är fortsatt gynnsamt med beaktande av de överenskomna villkoren för godkännandena för försäljning, de överenskomna ändringarna i produktinformationen och andra riskminimeringsåtgärder som beskrivs ovan.

Kommittén rekommenderade därför att villkoren för godkännandena för försäljning av toperamatinnehållande läkemedel ändras.

PRAC enades också om innehållet i ett direktadresserat brev till hälso- och sjukvårdspersonal tillsammans med en kommunikationsplan för distributionen.

CMD(h):s ställningstagande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

För tydlighetens skull har de ytterligare riskminimeringsåtgärderna förtecknats var för sig i villkoret för krav på riskhanteringsplan.

Övergripande slutsats

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande topiramat är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen och villkoren.

CMD(h) rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande topiramat.