

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Topamax (*Topiramatum*)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Topamax. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Topamax, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Topamax.

Charakterystyka produktu leczniczego Topamax i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Topamax powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Topamax.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Topamax zarejestrowany do stosowania w zapobieganiu migrenie i w monoterapii lub terapii uzupełniającej napadów padaczkowych (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera topiramát jako substancję czynną, podawany jest w postaci tabletek doustnych (kapsułki twarde 15 mg, 25 mg i 50 mg oraz tabletki powlekane 25 mg, 50 mg, 100 mg i 200 mg).

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Topamax, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiającymi lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Topamax, wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla pacjentów oraz fachowych pracowników ochrony zdrowia;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W przypadku produktu leczniczego TOPAMAX środki te są uzupełnione dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka wymienionymi poniżej w części dotyczącej istotnych ryzyk.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego Topamax, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne działania. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Topamax to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego badania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko w taki sposób, żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Topamax. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	- Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania - Kwasica metaboliczna - Próby samobójcze/myśli samobójcze - Poważne wrodzone wady rozwojowe podczas stosowania w czasie ciąży - Ograniczenie rozwoju płodu
Istotne potencjalne ryzyka	Zaburzenia neurorozwojowe u dzieci narażonych na topiramát w okresie płodowym
Brakujące informacje	Brak

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W badaniach klinicznych produktu Topamax i po wprowadzeniu produktu Topamax do obrotu zgłaszano przypadki ostrej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Aktualna ulotka dla produktu Topamax zawiera te informacje.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Zgodnie z przeglądem, co najmniej jedna trzecia przypadków ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania jest związana z lekami dostępnymi bez recepty lub przepisywanymi przez lekarza (Lachkar 2007). Czynniki ryzyka jaskry obejmują podwyższone ciśnienie

	śródgałkowe; podeszły wiek; pochodzenie etniczne (Afroamerykanie w wieku powyżej 40 lat); jaskra w wywiadzie rodzinnym; choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, choroba serca, nadciśnienie i niedoczynność tarczycy; inne choroby oka; i długotrwałe stosowanie kortykosteroidów (Mayo Clinic 2012). Azjatyckie pochodzenie zwiększa ryzyko ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania (Mayo Clinic 2012). Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może być wywołana przez różne leki stosowane miejscowo i ogólnoustrojowo, w tym leki adrenergiczne, przeciwcholinergiczne, cholinergiczne, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe, sulfonamidy i środki przeciwzakrzepowe (Lachkar 2007).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.4 i 4.8. • Ulotka dla pacjenta punkt 2 i 4. • Status prawny: produkt leczniczy wydawany wyłącznie na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Kwasica metaboliczna	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W badaniach klinicznych produktu Topamax i po wprowadzeniu produktu Topamax do obrotu zgłaszano przypadki kwasicy metabolicznej. Aktualne druki informacyjne produktu Topamax zawierają te informacje.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Kwasica metaboliczna może być spowodowana zwiększoną podażą kwasów, nadmierną utratą wodorowęglanów w żołądku i jelitach, upośledzonym wydalaniem spożytych kwasów i nadmierną utratą wodorowęglanów w nerkach (Patient.co.uk 2013).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.4, 4.8 i 4.9. • Ulotka dla pacjenta punkt 2 i 4. • Status prawny: produkt leczniczy wydawany wyłącznie na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak.

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Próby samobójcze/myśli samobójcze	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W badaniach klinicznych produktu Topamax i po wprowadzeniu produktu Topamax do obrotu zgłaszano przypadki prób/myśli samobójczych. Aktualne druki informacyjne produktu Topamax zawierają te informacje.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka powtarzającej się próby samobójczej mogą obejmować poprzednią próbę samobójczą, bycie ofiarą wykorzystywania seksualnego, złe funkcjonowanie ogólne, zaburzenie psychiczne, leczenie psychiatryczne, depresję, lęk i nadużywanie alkoholu lub uzależnienie. Rasa kaukaska, rejestr kryminalny, zaburzenia nastroju, złe środowisko rodzinne i impulsywność mogą również mieć związek z próbami samobójczymi. Czynniki ryzyka samobójstwa dokonanego są starszy wiek, myśli samobójcze i próba samobójcza w wywiadzie (Beghi 2013). We wszystkich krajach regionu europejskiego prawdopodobieństwo samobójstwa było 5-krotnie większe wśród mężczyzn niż u kobiet (średnio 23,8 na 100 000 mężczyzn vs. 5,2 na 100 000 kobiet). Najwyższe odsetki obserwowano również wśród osób w wieku 65 lat i starszych oraz wśród osób w wieku 45–59 lat (WHO 2014).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.4 i 4.8. • Ulotka dla pacjenta punkt 2 i 4. • Status prawny: produkt leczniczy wydawany wyłącznie na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Brak

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Poważne wrodzone wady rozwojowe podczas stosowania w czasie ciąży	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W badaniach klinicznych produktu Topamax i po wprowadzeniu produktu Topamax do obrotu zgłaszano poważne wrodzone wady rozwojowe podczas stosowania produktu w czasie ciąży. Aktualne druki informacyjne produktu Topamax zawierają te informacje.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Badanie oparte na danych z Międzynarodowego rejestru leków przeciwpadaczkowych i ciąży (gdzie 86% próbek pochodziło z Europy) wykazało, że na ryzyko poważnych wad wrodzonych wpływa nie tylko rodzaj leku przeciwpadaczkowego, ale także dawka i inne zmienne takie jak poważne wrodzone wady rozwojowe u matki lub ojca (Tomson 2011). W porównaniu z monoterapią istnieje zwiększone ryzyko działania teratogennego związanego ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej. Donoszono, że efekty zależą od dawki. U kobiet leczonych topiramatem, które mają dziecko z wrodzoną wadą rozwojową, istnieje zwiększone ryzyko pojawienia się wad rozwojowych w następnych ciążach po ekspozycji na topiramát.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 i 4.8. • Ulotka dla pacjenta punkt 2. • Widoczne ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym. • Status prawny: produkt leczniczy wydawany wyłącznie na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Materiały edukacyjne – Przewodnik dla fachowych pracowników ochrony zdrowia zawierający Formularz świadomości ryzyka – Przewodnik dla pacjenta • Karta pacjenta • Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC) z planem komunikacji
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: • PCSESPA0008: Badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu oceny skuteczności nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka dla topiramatu: Ankieta dotycząca wiedzy i zachowań pracowników ochrony zdrowia i pacjentów • PCSESPA0009: Badanie bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu w celu oceny skuteczności nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka dla topiramatu: Badanie wykorzystania leku
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Ograniczenie rozwoju płodu	

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki ograniczenia rozwoju płodu były zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu TOPAMAX po wprowadzeniu do obrotu są również opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu TOPAMAX.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Potencjalne czynniki ryzyka ograniczenia rozwoju płodu obejmują czynniki genetyczne i środowiskowe, takie jak status społeczno-ekonomiczny, stres matki, wiek matki, pochodzenie etniczne, stan cywilny matki, ryzyko medyczne przed ciążą (np. przewlekłe nadciśnienie, choroby nerek itp.), krótsze odstępy między porodami, ciążę mnogą, styl życia matki (złe odżywianie, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu) i słaba opieka prenatalna (Valero De Bernabé 2004). Napady padaczkowe u matki i politerapia lekami przeciwpadaczkowymi są również związane ze słabym rozwojem płodu (Hernández-Díaz 2017).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 i 4.6. • Ulotka dla pacjenta punkt 2. • Widoczne ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym. • Status prawny: produkt leczniczy wydawany wyłącznie na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Materiały edukacyjne – Przewodnik dla fachowych pracowników ochrony zdrowia zawierający Formularz świadomości ryzyka – Przewodnik dla pacjenta • Karta pacjenta • Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC) z planem komunikacji
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: • PCSSPA0008: Badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu oceny skuteczności nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka dla topiramatu: Ankieta dotycząca wiedzy i zachowań pracowników ochrony zdrowia i pacjentów • PCSSPA0009: Badanie bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu w celu oceny skuteczności nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka dla topiramatu: Badanie wykorzystania leku
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Zaburzenia neurorozwojowe u dzieci narażonych na topiramát w okresie prenatalnym	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Przypadki i badania populacyjne zaburzeń neurorozwojowych (NDD) w związku ze stosowaniem leku TOPAMAX w czasie ciąży zostały zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu i są również opisane w aktualnych drukach informacyjnych produktu TOPAMAX.

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	W 3 odpowiednich doniesieniach literaturowych, oceniających potencjalny związek między ekspozycją na topiramát a NDD, zmienne towarzyszące obejmowały płeć dziecka i cechy matki, takie jak wiek, współistniejące choroby psychiczne, korzystanie z opieki zdrowotnej, jednoczesne stosowanie leków przeciwdepresyjnych i opioidów, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu (Bjørk 2022, Dreier 2023, Hernández-Díaz 2024). Zaburzenia neurorozwojowe występują częściej u chłopców niż u dziewczynek (May 2019), a starszy wiek matki zwiększa ryzyko wystąpienia ASD (zaburzenia ze spektrum autyzmu, ang. <i>Autism Spectrum Disorder</i>) (Kim 2022). Ekspozycja na jednocześnie przyjmowane leki, alkohol, substancje toksyczne, palenie tytoniu i środki psychostymulujące w czasie ciąży były również związane z rozwojem NDD (Doi 2022).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: • ChPL punkt 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 i 4.6. • Ulotka dla pacjenta punkt 2. • Widoczne ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym. • Status prawny: produkt leczniczy wydawany wyłącznie na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: • Materiały edukacyjne – Przewodnik dla fachowych pracowników ochrony zdrowia zawierający Formularz świadomości ryzyka – Przewodnik dla pacjenta • Karta pacjenta • Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC) z planem komunikacji
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: • PCSESPA0008: Badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu oceny skuteczności nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka dla topiramatu: Ankieta dotycząca wiedzy i zachowań pracowników ochrony zdrowia i pacjentów • PCSESPA0009: Badanie bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu w celu oceny skuteczności nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka dla topiramatu: Badanie wykorzystania leku

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Następujące badania są warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

PCSESPA0008: Badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu oceny skuteczności nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka dla topiramatu: Ankieta dotycząca wiedzy i zachowań pracowników ochrony zdrowia i pacjentów

Pytanie badawcze: Jaki jest wpływ nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka na wiedzę i zgłaszane samodzielnie zachowania pracowników ochrony zdrowia przepisujących jednoskładnikowe produkty

zawierające topiramát oraz pacjentów leczonych jednoskładnikowymi produktami zawierającymi topiramát w Wielkiej Brytanii i Unii Europejskiej?

Cele

Ocena świadomości:

- Kobiét w wieku rozrodczym leczonych jednoskładnikowymi produktami zawierającymi topiramát w odniesieniu do otrzymania materiałów edukacyjnych.
- Fachowych pracowników ochrony zdrowia (HCP) w odniesieniu do otrzymania DHPC i Przewodnika dla HCP dla produktów jednoskładnikowych zawierających topiramát.

Ocena wiedzy :

- Kobiét w wieku rozrodczym leczonych jednoskładnikowymi produktami zawierającymi topiramát, w odniesieniu do ryzyka związanego ze stosowaniem topiramátu w czasie ciąży oraz środków zapobiegania narażeniu w ciąży.
- HCP w odniesieniu do ryzyka związanego ze stosowaniem topiramátu w czasie ciąży i środków zapobiegania ciąży u kobiet w wieku rozrodczym narażonych na działanie produktów jednoskładnikowych zawierających topiramát.

Ocena zachowań zgłaszanych samodzielnie przez:

- Kobiety w wieku rozrodczym, leczone jednoskładnikowymi produktami zawierającymi topiramát, w odniesieniu do środków zapobiegania narażeniu w ciąży.
- HCP w odniesieniu do środków zapobiegania ciąży u kobiet w wieku rozrodczym narażonych na działanie produktów jednoskładnikowych zawierających topiramát.

PCSESPA0009: Badanie bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu w celu oceny skuteczności nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka dla topiramátu: Badanie wykorzystania leku

Cel badania: Nadrzędnym celem badania jest opisanie zastosowania topiramátu wśród kobiet w wieku rozrodczym z padaczką lub migreną w okresie przed i po wdrożeniu nowych środków minimalizacji ryzyka oraz określenie skuteczności nowo wdrożonych środków minimalizacji ryzyka w celu zmniejszenia narażenia na topiramát w czasie ciąży i przez co najmniej 4 tygodnie po zaprzestaniu leczenia topiramátem.

Podstawowe cele

1. Porównanie częstości występowania i częstości stosowania topiramátu w okresie przed i po wdrożeniu nowych środków minimalizacji ryzyka wśród kobiet w wieku rozrodczym z padaczką lub migreną.
2. Określenie narażenia kobiet w ciąży na topiramát w okresie przed i po wdrożeniu nowo wprowadzonych środków minimalizacji ryzyka wśród kobiet w wieku rozrodczym z padaczką lub migreną stosujących topiramát incydentalnie.

Cele drugorzędne

1. Porównanie częstości stosowania topiramátu w okresie przed i po wdrożeniu nowych środków minimalizacji ryzyka wśród kobiet w wieku rozrodczym.
2. Określenie narażenia kobiet w ciąży na topiramát w okresie przed i po wdrożeniu nowych środków minimalizacji ryzyka wśród kobiet w wieku rozrodczym stosujących topiramát incydentalnie.
3. Określenie przypadkowych (nowych) użytkowników topiramátu w okresie przed i po wdrożeniu nowych środków minimalizacji ryzyka, oddzielnie wśród ogółu kobiet w wieku rozrodczym (w dowolnym wskazaniu) i wśród kobiet w wieku rozrodczym z padaczką lub migreną.

Cele badawcze

Badanie to będzie również miało na celu zbadanie następującego celu eksploracyjnego, jeśli będzie to wykonalne:

- Porównanie częstości stosowania topiramatu jako terapii pierwszego rzutu w okresie przed i po wdrożeniu nowych środków minimalizacji ryzyka wśród kobiet w wieku rozrodczym z padaczką lub migreną.

II.C.2 Inne badania porejestacyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Topamax.