

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom

31. októbra 2023

Topiramát: Nové obmedzenia na zabránenie expozície topiramátu počas tehotenstva

Vážený zdravotnícky pracovník,

držiteľa rozhodnutí o registrácii liekov s obsahom účinnej látky topiramát po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) si Vás dovoľujú informovať o **programe prevencie tehotenstva pre lieky s obsahom účinnej látky topiramát.**

Zhrnutie

- **Topiramát užívaný počas tehotenstva môže spôsobiť závažné vrodené malformácie a obmedzenie rastu plodu. Najnovšie údaje tiež naznačujú možné zvýšené riziko neurovývinových porúch (NDD) vrátane porúch autistického spektra, mentálneho postihnutia a poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) po užívaní topiramátu počas tehotenstva.**
- **Pre liečbu epilepsie topiramátom platia nové kontraindikácie:**
 - **v tehotenstve, pokiaľ neexistuje iná vhodná liečba;**
 - **u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu. Jedinou výnimkou je žena, ktorá plánuje otehotnieť, ale pre ktorú neexistuje iná vhodná liečba a je plne informovaná o rizikách užívania topiramátu počas tehotenstva.**
- **Pre topiramát indikovaný na profylaxiu migrenózných bolestí hlavy/migrény aktuálne je už v súčasnosti kontraindikovaný v tehotenstve a u žien v plodnom veku, ak nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu.**
- **Liečba dievčat s epilepsiou a žien s epilepsiou alebo migrenóznou bolesťou hlavy v plodnom veku má začať a prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo migrény. Potreba liečby sa musí prehodnocovať aspoň raz ročne.**
- **Ženám, ktoré používajú systémovú hormonálnu antikoncepciu vzhľadom na možné interakcie s topiramátom sa má odporučiť, aby používali súbežne aj bariérovú metódu antikoncepcie.**
- **U žien v plodnom veku, ktoré v súčasnosti užívajú topiramát, sa má liečba prehodnotiť, aby sa potvrdilo, že je dodržaný Program prevencie tehotenstva.**

Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Topiramát je indikovaný ako:

- Monoterapia u dospelých, dospievajúcich a detí starších ako 6 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej a s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi.
- Prídavná liečba u detí vo veku od 2 rokov, dospievajúcich a dospelých s parciálnymi epileptickými záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej alebo s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi a liečba záchvatov spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom.
- Profylaxia migrenózných bolestí hlavy u dospelých po starostlivom zvážení iných možností alternatívnej liečby. Topiramát nie je určený na akútnu liečbu.

Údaje z dvoch observačných štúdií založených na populačných registroch (1, 2) uskutočnených na prevažne rovnakom súbore údajov zo severských krajín naznačujú, že u takmer 300 detí narodených matkám s epilepsiou, ktoré boli vystavené účinku topiramátu *in utero*, môže byť 2- až 3-násobne vyššia prevalencia porúch autistického spektra, mentálneho postihnutia alebo poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) v porovnaní s deťmi narodenými matkám s epilepsiou, ktoré neboli vystavené účinku antiepileptika (AED).

Tretia observačná kohortová štúdia (3) z USA nenaznačila zvýšenú kumulatívnu incidenciu týchto výsledkov u približne 1 000 detí vo veku do 8 rokov narodených matkám s epilepsiou, ktoré boli vystavené účinku topiramátu *in utero* v porovnaní s deťmi narodenými matkám s epilepsiou, ktoré neboli vystavené účinku AED.

Je všeobecne známe, že topiramát môže spôsobiť závažné vrodené malformácie a obmedzenie rastu plodu, ak sa užíva počas tehotenstva:

- U dojčiat vystavených účinkom topiramátu v monoterapii *in utero* je približne 3-násobne vyššie riziko závažných vrodených malformácií vrátane rásžtepu pery/podnebia, hypospádie a anomálií rôznych orgánových systémov v porovnaní s referenčnou skupinou, ktorá nebola vystavená účinku antiepileptík. Absolútne riziká závažných vrodených malformácií po expozícii topiramátu sa uvádzajú v rozmedzí od 4,3 % (1,4 % v referenčnej skupine) do 9,5 % (3 % v referenčnej skupine) (4).
- Údaje z tehotenských registrov poukázali na vyššiu prevalenciu nízkej pôrodnej hmotnosti (< 2 500 gramov) a novorodencov malých vzhľadom na gestačný vek (SGA; definovaná ako pôrodná hmotnosť pod 10. percentilom korigovaná pre gestačný vek a stratifikovaná podľa pohlavia) pri monoterapii topiramátom. V Severoamerickom registri pre tehotné ženy na antiepileptickej liečbe (The North American Drug Pregnancy Registry) bolo riziko SGA u detí narodených ženám, ktoré užívali topiramát 18 %, v porovnaní s 5 % u detí narodených ženám bez epilepsie, ktoré nedostávali AED (5).

U žien v plodnom veku, ktoré v súčasnosti užívajú topiramát, sa má liečba prehodnotiť, aby sa potvrdilo, že je dodržaný Program prevencie tehotenstva.

Hlavné prvky Programu prevencie tehotenstva

U dievčat a žien v plodnom veku:

- Liečba topiramátom sa má začať a prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo migrény (pre liečbu migrény platí informácia len pre ženy v plodnom veku).
- Je potrebné zvážiť iné vhodné možnosti liečby.

- Aspoň raz ročne sa má prehodnotiť potreba liečby topiramátom v týchto populáciách.

U žien v plodnom veku:

- Topiramát na profylaxiu migrenóznych bolestí hlavy je kontraindikovaný:
 - v tehotenstve,
 - u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu.
- Topiramát na liečbu epilepsie je kontraindikovaný:
 - v tehotenstve, okrem prípadu, keď nie je k dispozícii iná vhodná liečba,
 - u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu. Jedinou výnimkou je žena, ktorá plánuje otehotnieť, ale pre ktorú neexistuje iná vhodná liečba a je plne informovaná o rizikách užívania topiramátu počas tehotenstva.
- Pred začatím liečby je potrebné vykonať tehotenský test.
- Pacientka musí byť plne informovaná a musí rozumieť možným rizikám spojeným s užívaním topiramátu počas tehotenstva. To zahŕňa potrebu konzultácie so špecialistom, ak žena plánuje otehotnieť, a potrebu rýchleho kontaktu so špecialistom, ak otehotnie alebo si myslí, že by mohla byť tehotná.
- Počas liečby a najmenej 4 týždne po ukončení liečby sa má používať aspoň jedna vysokoúčinná metóda antikoncepcie (napríklad vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy. Ženám, ktoré používajú systémovú hormonálnu antikoncepciu, sa má odporučiť, aby súbežne používali aj bariérovú metódu antikoncepcie.
- Ak žena plánuje otehotnieť, musí prejsť na inú vhodnú liečbu epilepsie alebo profylaxie migrenóznych bolestí hlavy ešte pred ukončením používania antikoncepcie. Pri liečbe epilepsie musí byť žena informovaná aj o rizikách, ktoré predstavuje pre tehotenstvo nekontrolovaná epilepsia.
- Ak žena liečená na epilepsiu topiramátom otehotnie, musí byť bezodkladne odoslaná k špecialistovi, aby prehodnotil liečbu topiramátom a zvážil iné vhodné možnosti liečby, ako aj poskytol dôkladné sledovanie a prenatálnu starostlivosť vrátane poradenstva.
- Ak žena liečená topiramátom na profylaxiu migrenóznych bolestí hlavy otehotnie, liečbu treba okamžite ukončiť. Žena má byť odoslaná k špecialistovi, aby jej bola poskytnutá dôkladná prenatálna starostlivosť vrátane poradenstva.

U dievčat (len v prípade liečby epilepsie):

- Ošetrojúci lekári musia zabezpečiť, aby rodičia/opatrovatelia týchto dievčat, ktoré užívajú topiramát, porozumeli informácii, že je potrebné kontaktovať špecialistu, keď dievča dostane prvýkrát menštruáciu.
- Pacientke a rodičom/opatrovateľom sa v tomto čase majú poskytnúť komplexné informácie o rizikách súvisiacich s expozíciou topiramátu *in utero* počas tehotenstva a o potrebe používania vysoko účinnej antikoncepcie.

Edukačné materiály

S cieľom pomôcť zdravotníckym pracovníkom a pacientkam vyhnúť sa expozícii topiramátu počas tehotenstva a poskytnúť informácie o rizikách užívania topiramátu počas tehotenstva budú vytvorené edukačné materiály, ktoré budú obsahovať:

- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov zapojených do starostlivosti o dievčatá a ženy v plodnom veku, ktoré užívajú topiramát, vrátane Formulár informovanosti o rizikách, ktorý musí byť použitý a podpísaný v čase začatia liečby a počas každoročného prehodnotenia liečby topiramátom ošetroujúcim lekárom,
- Príručku pre pacientku, ktorá sa má poskytnúť všetkým dievčatám alebo ich rodičom/opatrovateľom a ženám v plodnom veku, ktoré užívajú topiramát,
- Kartu pacienta (bude vložená vo vonkajšom obale alebo k nemu pripojená), ktorú pacient dostane pri každom výdaji lieku.

Na vonkajší obal všetkých liekov obsahujúcich topiramát sa pridá text s upozornením na teratogénne riziko.

Povinnosť nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním lieku s obsahom topiramátu na ŠÚKL:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

825 08 Bratislava

tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke <https://www.sukl.sk/> v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

Kontaktné údaje spoločností

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete nahlásiť aj držiteľom rozhodnutia o registrácii liekov obsahujúcich topiramát. Ak budete mať ďalšie otázky, alebo potrebovať doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na:

Názov lieku	Držiteľ registračného rozhodnutia	Kontakt na zástupcu držiteľa:
Topilex	G.L. Pharma GmbH	G.L. Pharma Slovakia, s. r. o., Stromová 13, 831 01 Bratislava Tel.: + 421 2 3810 47 48 e-mail: office@glpharma.sk
Topimark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	GLENMARK PHARMACEUTICALS SK, s.r.o. Tomášikova 64, 831 04 Bratislava 3 Tel.: + 421 2 20 255 041 e-mail: Slovak.PVG@glenmarkpharma.com
Topamax	Johnson & Johnson, s.r.o.	Johnson & Johnson, s.r.o. Karadžičova 12, 82108 Bratislava Tel.: +421 232 408 400 e-mail: farmakovigilance@its.jnj.com
Talopam	Teva B.V.	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s. r. o., ROSUM, Bajkalská 19/B, 821 01 Bratislava Tel.: +421 257 267 911 e-mail: safety.sk@teva.sk

S pozdravom,



MUDr. Petr Jeníček, Medical Director CZ&SK
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o

Zoznam literárnych zdrojov

¹**Björk** M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* Publikované online 31. mája 2022.

doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

²**Dreier** JW, Björk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* Publikované online 17. apríla 2023.

doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. PMID: 37067807.

³**Hernandez-Diaz** S, Straub L, Bateman B, et al. 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, abstract 47.

⁴**Cohen** JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol.* 2023; 93(3):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. PMI:28856694.