

26.10.2023

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Topiramát (Topamax): nove omejitve uporabe za preprečevanje izpostavljenosti med nosečnostjo

Spoštovani,

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas želimo obvestiti o uvedbi **programa za preprečevanje nosečnosti pri uporabi zdravil, ki vsebujejo topiramát.**

Povzetek

- **Topiramát lahko povzroči resne kongenitalne malformacije in zastoj rasti ploda, če se uporablja v nosečnosti. Nedavni podatki kažejo tudi na morebitno povečano tveganje za nevrorazvojne motnje, zlasti motnje avtističnega spektra, motnjo v duševnem razvoju ali motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) po uporabi topiramata med nosečnostjo.**
- **Nove kontraindikacije, ki veljajo pri zdravljenju epilepsije s topiramatom:**
 - **med nosečnostjo, razen če ni druge ustrezne možnosti zdravljenja;**
 - **pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo visoko učinkovite metode kontracepcije. Edina izjema so bolnice, za katere ni druge ustrezne alternative, vendar načrtujejo nosečnost in so bile v celoti obveščene o tveganjih jemanja topiramata med nosečnostjo.**
- **Topiramát je pri profilaksi migrene že kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo visoko učinkovite metode kontracepcije.**
- **Zdravljenje deklic in žensk v rodni dobi mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju epilepsije ali migrene. Potrebo po zdravljenju je treba ponovno oceniti vsaj enkrat na leto.**
- **Zaradi možnih interakcij je treba ženskam, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, svetovati, da poleg teh uporabljajo še katero od pregradnih metod kontracepcije.**
- **Pri ženskah v rodni dobi, ki že uporabljajo topiramát, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti, da se potrdi izpolnjevanje pogojev programa za preprečevanje nosečnosti.**

Janssen, farmacevtski del Johnson&Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia
Tel: +386 (0)1 401 18 00
E-mail: janssen_safety_slo@its.jnj.com

Dodatne informacije glede varnosti in priporočila

Topiramam (Topamax) je indiciran kot:

- monoterapija pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 6 let, ki imajo parcialne epileptične napade z ali brez sekundarne generalizacije in primarno generalizirane tonično-klonične napade.
- dodatna terapija pri otrocih, starih 2 leti ali več, mladostnikih in odraslih, ki imajo parcialne epileptične napade z ali brez sekundarne generalizacije ali primarno generalizirane tonično-klonične napade, in za zdravljenje epileptičnih napadov v povezavi z Lennox-Gastautovim sindromom.
- za profilakso migrenskih glavobolov pri odraslih po natančni preučitvi drugih metod zdravljenja. Topiramam ni namenjen akutnemu zdravljenju migrenskih glavobolov.

Podatki iz dveh opazovalnih študij na osnovi populacijskega registra (1, 2), v katerih so uporabili večinoma enak nabor podatkov iz nordijskih držav, kažejo, da je pri skoraj 300 otrocih mater z epilepsijo, ki so bili v maternici izpostavljeni topiramatu, prevalenca motenj avtističnega spektra, motenj v duševnem razvoju ali motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) lahko dva do trikrat višja kot pri otrocih mater z epilepsijo, ki niso bili izpostavljeni antiepileptikom.

Tretja opazovalna kohortna študija (3) iz ZDA ni pokazala povečane kumulativne incidence teh izidov do 8. leta starosti pri približno 1000 otrocih mater z epilepsijo, ki so bili v maternici izpostavljeni topiramatu, v primerjavi z otroki mater z epilepsijo, ki niso bili izpostavljeni antiepileptikom.

Znano je že, da lahko topiramam povzroča resne kongenitalne malformacije in zastoj rasti ploda, če se ga uporablja med nosečnostjo:

- Tveganje za resne kongenitalne malformacije, kar vključuje zajčjo ustnico/volčje žrelo, hipospadije in anomalije, ki vključujejo več telesnih sistemov, je pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni topiramatu v monoterapiji, približno 3-krat večje kot pri primerjalni skupini otrok, ki niso bili izpostavljeni antiepileptikom. Vrednosti absolutnega tveganja za resne kongenitalne malformacije po izpostavljenosti topiramatu, o katerih so poročali, so bile v okviru od 4,3 % (1,4 % v primerjalni skupini) do 9,5 % (3 % v primerjalni skupini) (4).
- Podatki iz registrov nosečnosti kažejo zvečano pojavnost nizke porodne telesne mase (< 2500 gramov) in otrok rojenih premajhnih za gestacijsko starost (SGA – angl. small for gestational age; določeno kot porodna telesna masa pod 10. percentilom korigirana za gestacijsko starost, glede na otrokov spol) pri zdravljenju s topiramatom v monoterapiji. Po podatkih severnoameriškega registra nosečnosti pri antiepileptičnem zdravljenju je bilo tveganje za SGA pri otrocih žensk, ki so prejele topiramam, 18 % v primerjavi s 5 % pri otrocih žensk, ki niso imele epilepsije in niso prejele antiepileptikov (5).

Pri ženskah v rodni dobi, ki že uporabljajo topiramam, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti, da se potrdi izpolnjevanje pogojev programa za preprečevanje nosečnosti (kot je opisano v nadaljevanju).

Ključni elementi programa za preprečevanje nosečnosti

Pri deklicah in ženskah v rodni dobi:

- Zdravljenje s topiramatom mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju epilepsije ali migrene.
- Razmisliti je treba o drugih možnostih zdravljenja.
- Potrebo po zdravljenju s topiramatom je treba pri teh skupinah bolnic oceniti vsaj enkrat na leto.

Pri ženskah v rodni dobi:

- Topiramatom za profilakso migrene je kontraindiciran:
 - med nosečnostjo,
 - pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo visoko učinkovite metode kontracepcije.
- Topiramatom je pri zdravljenju epilepsije kontraindiciran:
 - med nosečnostjo, razen če ni druge ustrezne možnosti zdravljenja,
 - pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo visoko učinkovite metode kontracepcije. Edina izjema so bolnice, za katere ni ustrezne alternative, vendar načrtujejo nosečnost in so bile v celoti obveščene o tveganjih jemanja topiramata med nosečnostjo.
- Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti.
- Bolnica mora prejeti vse informacije in mora razumeti možna tveganja, ki so povezana z uporabo topiramata med nosečnostjo. To vključuje obvezen posvet pri specialistu, če ženska želi zanositi, in takojšen kontakt s specialistom v primeru, da ženska zanosi ali domneva, da je noseča.
- Ženska mora uporabljati vsaj eno visoko učinkovito metodo kontracepcije (na primer maternični vložek) ali dve komplementarni metodi kontracepcije, vključno s pregradno metodo, v času zdravljenja in še najmanj 4 tedne po zaključku zdravljenja. Ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, je treba svetovati, da poleg teh uporabljajo še katero od pregradnih metod.
- Če ženska želi zanositi, je treba poiskati možnost, da preide na ustrezno drugo možnost zdravljenja epilepsije oziroma migrene, preden preneha uporabljati kontracepcijo. Pri zdravljenju epilepsije mora biti ženska seznanjena tudi s tveganji, ki jih nenadzorovana epilepsija predstavlja za nosečnost.
- Če zanosi ženska, ki prejema topiramatom zaradi epilepsije, jo je treba takoj napotiti k specialistu, ki bo ponovno ocenil njeno zdravljenje s topiramatom in razmislil o drugih možnostih zdravljenja ter poskrbel za skrbno predporodno spremljanje in svetovanje.
- Če zanosi ženska, ki prejema topiramatom za profilakso migrene, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Žensko je treba takoj napotiti k specialistu, ki bo poskrbel za skrbno predporodno spremljanje in svetovanje.

Pri deklicah (samo za epilepsijo):

- Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo poskrbeti, da starš(i)/skrbnik(i) deklic, ki uporabljajo topiramatom, razumejo, da se morajo obrniti na specialista, ko se pri deklici pojavi menarha.
- Takrat je treba deklico in enega ali oba starša/skrbnika izčrpno seznaniti s tveganji zaradi izpostavljenosti topiramatu v maternici (*in utero*) in poudariti, da mora deklica začeti z uporabo visoko učinkovite metode kontracepcije.

Izobraževalno gradivo

Z namenom zmanjšanja tveganja izpostavljenosti topiramatu med nosečnostjo in seznanitve s tveganji uporabe topiramata v času nosečnosti, bo za zdravstvene delavce in bolnice pripravljeno izobraževalno gradivo, ki bo vsebovalo:

- Vodnik za zdravstvene delavce, vključene v obravnavo deklic in žensk v rodni dobi, ki se zdravijo s topiramatom. To gradivo vključuje Obrazec o seznanitvi s tveganji, ki ga mora lečeči zdravnik uporabiti in podpisati ob uvedbi in pri vsakoletni ponovni oceni zdravljenja s topiramatom,
- Vodnik za bolnice, ki ga je treba izročiti vsem deklicam oziroma njihovim staršem/skrbnikom in ženskam v rodni dobi, ki uporabljajo topiramatom,
- Kartico za bolnico (ki bo vključena v škatlo pakiranja ali pritrjena nanjo), tako da jo bolnica prejme ob vsaki izdaji zdravila.

Informacije o zdravilu bodo posodobljene z novimi omejitvami in priporočili za preprečevanje izpostavljenosti topiramatu med nosečnostjo. Opozorilo o tveganju za teratogenost bo navedeno na škatli zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Topamax, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/).

Kontaktne podatki

Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete več informacij, se lahko obrnete na Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel.: (01) 401 1800, e-naslov: janssen_safety_slo@its.inj.com ali pokličite kontaktno osebo za farmakovigilanco podjetja Johnson & Johnson d.o.o., Tjaša Vidic (tel. št.: 030 422 944).

S spoštovanjem,

Tjaša Vidic, mag. farm.

Kontaktna oseba za farmakovigilanco

Janez Kopač, mag. farm.

Vodja medicinskega oddelka

Reference

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.* Published online May 31, 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.* Published online April 17, 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.

Janssen, farmacevtski del Johnson&Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia
Tel: +386 (0)1 401 18 00
E-mail: janssen_safety_slo@its.inj.com
