PRAC препорачува нови мерки за да се избегне експозиција на топирамат во бременоста

28.09.2023 година

**Понатамошни ограничувања за употреба; се воведува програма за превенција на бременост**

Комитетот за проценка на ризик во областа на фармаковигиланца (PRAC) на Европската агенција за лекови (EMA) препорачува нови мерки за да се избегне изложеност на децата *in utero* (во матката) на лекови кои содржат топирамат, со оглед на тоа дека овие лекови може да го зголемат ризикот од невролошки развојни нарушувања при изложеност за време на бременоста. Од порано е познато дека топирамат може да предизвика сериозни вродени дефекти кога се администрира за време на бременоста.

Во Европската унија (ЕУ), лековите што содржат топирамат се користат за лекување на епилепсија и спречување на мигрена. Во некои земји на ЕУ, овие лекови се употребуваат во комбинација со фентермин за намалување на телесната тежина. Во моментов, топирамат не треба да се употребува за превенција на мигрена или контрола на тежината за време на бременоста, а пациентките кои може да забременат мора да користат ефикасен метод на контрацепција додека употребуваат топирамат.

За пациентките кои употребуваат топирамат за лекување на епилепсија, PRAC сега препорачува дека лекот не треба да се употребува за време на бременоста, освен ако не постои друг соодветен третман.

PRAC, исто така, препорачува дополнителни мерки во форма на програма за превенција од бременост за да се избегне изложување на децата на топирамат *in utero*. Сo oвие мерки ќе се информираат сите жени или девојки кои може да имаат деца за ризиците од употреба на топирамат за време на бременоста и потребата да се избегне бременост додека се употребува топирамат.

Здравствените работници треба да се осигураат дека сите пациентки кои може да забременат се целосно свесни за ризиците од употребата на топирамат за време на бременоста. Треба да се разгледаат алтернативни терапевтски опции и потребата од третман со топирамат треба повторно да се процени барем еднаш годишно.

Информациите за лековите кои содржат топирамат ќе бидат ажурирани за дополнително да се нагласат ризиците и мерките на претпазливост што треба да се преземат. На пациентите и здравствените работници ќе им бидат достапни едукативни материјали во врска со ризиците од употребата на топирамат за време на бременоста, а со секое пакување на лекот ќе биде достапна и картичка за пациентот. На надворешното пакување на лекот ќе се додаде видливо предупредување.

Овие препораки произлегле од процената на PRAC за достапните податоци, вклучувајќи три неодамнешни обсервациски студии [1][2][3]. Две студии, кои користеле во голема мера исти групи на податоци, сугерираат дека децата родени од мајки со епилепсија кои биле изложени на топирамат ин in utero може да имаат два до три пати зголемен ризик од невролошки развојни нарушувања, особено нарушувања од спектарот на аутизам, интелектуални потешкотии или нарушување на вниманието со хиперактивност (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), во споредба со децата родени од мајки со епилепсија кои не користеле антиепилептици. Третото испитување не покажало зголемен ризик од овие исходи кај деца родени од мајки кои користеле топирамат за време на бременоста, во споредба со децата родени од мајки со епилепсија кои не користеле антиепилептици.

За време на оваа процена, PRAC го потврди познатиот зголемен ризик од вродени дефекти и бавен раст на нероденото дете кога мајките користеле топирамат за време на бременоста. Вродени дефекти може да се појават кај 4 до 9 од секои 100 деца родени од мајки кои користеле топирамат за време на бременоста, во споредба со 1 до 3 од секои 100 деца родени од мајки кои не ја користеле оваа терапија. Понатаму, околу 18 од секои 100 деца биле помали од очекуваното и имале помала родилна тежина од очекуваната кога мајките користеле топирамат за време на бременоста, во споредба со 5 од секои 100 деца родени од мајки без епилептсија и кои не користеле антиепилептици.

За време на оваа процена, PRAC побарал совет од група експерти, претставници на пациенти и лекари специјалисти.

Носителите на одобрение за лекови кои содржат топирамат мора да спроведат студија за употреба на лековите (анг.drug utilization study, DUS), како и анкета на здравствените работници и пациентите со цел да се оцени ефикасноста на новите мерки.

Препораките на PRAC ќе бидат проследени до Координативната група за меѓусебно признавање и децентрализирани процедури за хумани лекови (CMDh), која ќе го усвои конечното мислење на ЕМА.

**Информации за пациентите**

* Изложеноста на топирамат *in utero* (во во матката) може да доведе до вродени дефекти кај децата, а изложените новороденчиња може да бидат помали и да имаат помала тежина од очекуваното при раѓање. Изложеноста на топирамат во матката, исто така, може да го зголеми ризикот од проблеми со развојот на функцијата на мозокот, како што се нарушување на спектарот на аутизам, интелектуална попреченост или ADHD.

Во случај на бременост или можност за забременување, постојат важни ограничувања за употреба на топирамат:

o Во случај на бременост, топирамат не треба да се употребува за превенција од мигрена или за регулирање на телесната тежина. Жените во репродуктивен период не треба да користат топирамат за овие состојби, освен ако користат високо ефикасни методи на контрацепција.

o Жените кои боледуваат од епилепсија не треба да користат топирамат ако се бремени, освен ако не постојат други терапевтски опции кои можат ефикасно да ги контролираат нападите.

o Жените во репродуктивен период кои боледуваат од епилепсија не треба да користат топирамат освен ако користат високо ефикасни методи на контрацепција. Во случај на планирање бременост, каде што топирамат е единствената терапевтска опција со задоволителна контрола на нападите, неопходно е да се консултирате со лекар кој ќе обезбеди информации за ризиците од употреба на топирамат за време на бременоста и ризиците од напади за време на бременоста.

* За жените во репродуктивен период кои боледуваат од епилепсија, лекарот ќе обезбеди информации за ризиците од употреба на топирамат за време на бременоста пред да започнете со топирамат и најмалку еднаш годишно за време на третманот.
* Жените кои можат да забременат секогаш треба да користат ефикасен метод на контрацепција додека земаат топирамат. За сите прашања во врска со изборот на соодветен метод за контрацепција, треба да се обратите кај лекар.
* Ако планирате бременост, треба да се консултирате со лекар. Ефикасниот метод на контрацепција не смее да се прекине додека пациентката не разговара со својот лекар за други терапевтски опции. Доколку пациентката користи топирамат во лечење на епилепсија, терапијата не смее да се прекинува без консултација со лекар, имајќи предвид дека наглото прекинување на терапијата може да му наштети на пациентот или на нероденото дете
* Во случај на бременост или сомнеж за бременост, потребно е веднаш да се извести лекарот.
* Во случај на било какви прашања, потребно е да се обратите кај лекар.

**Информации за здравствените работници**

Веќе е добро познато дека топирамат може да предизвика големи вродени малформации и ограничување на растот на фетусот доколку се употребува за време на бременоста. Неодамнешните податоци, исто така, укажуваат на можен зголемен ризик од невролошки развојни нарушувања по употребата на топирамат за време на бременоста.

* Во превенција на мигрена и контрола на телесната тежина, топирамат е контраиндициран за употреба за време на бременоста. Топираматот мора да се прекине ако пациентката забремени или планира да забремени. Жените во репродуктивен период треба да користат високо ефикасна контрацепција за време на третманот со топирамат и најмалку 4 недели по прекинот на топирамат.
* Во третманот на епилепсија, топирамат е контраиндициран за употреба за време на бременост, освен ако не постои друга соодветна терапевтска опција. Топираматот е исто така контраиндициран за употреба кај жени во репродуктивен период кои боледуваат од епилепсија и кои не користат високо ефикасни методи на контрацепција. Единствен исклучок се жените за кои не постои соодветна алтернатива и кои планираат да забременат и се целосно информирани за ризиците од употребата на топирамат за време на бременоста.

Независно од индикацијата, топирамат може да се употребува кај жени во репродуктивен период само доколку се исполнети следните услови од програмата за превенција на бременост:

* направен е тест за бременост пред да се започне со терапија
* спроведено е советување за ризиците од употребата на топирамат и нагласена е потребата од користење на високо ефикасни методи на контрацепција за време на третманот
* процена на тековната терапија најмалку еднаш годишно со пополнување на формулар за свесност за ризикот. За да се потврди дека се преземени соодветни мерки, пациентките и лекарите кои го пропишуваат лекот треба да го пополнат овој формулар пред да започнат со терапија и при секоја годишна процена, како и во случај кога пациентката планира да забремени или забременила. Неопходно е да се осигура дека пациентката е целосно информирана и ги разбира ризиците и преземените мерки.
* Употребата на топирамат кај жени во репродуктивен период треба да биде започната и надгледувана од лекар искусен во лекувањето на епилепсија или мигрена. Третманот со топирамат/фентермин треба да се води од страна на лекар со искусто во контрола на телесната тежината. Треба да се разгледаат и други терапевтски опции и потребата за третман треба да се преоценува барем еднаш годишно. Тековниот третман треба повторно да се процени за да се утврди дали се преземени сите горенаведени мерки.

Ќе биде испратено писмо до здравствените работници (анг. direct healthcare professional communication, DHPC) до здравствените работници кои ги препишуваат, издаваат или применуваат овие лекови. Писмото ќе биде објавено и на веб-страната на МАЛМЕД.

**Повеќе за лекот**

Топирамат се користи сам или во комбинација со други лекови за спречување на епилептични напади и мигренозни главоболки. Во некои земји од ЕУ се користи и за намалување на телесната тежина во фиксна комбинација со фентермин.

**Повеќе за постапката**

Процената на лековите кои содржат топирамат била започната на барање на Француската агенција за лекови, согласно член 31 од Директивата 2001/83/EC. Оваа процена е поврзана со

процената на безбедносен сигнал, која започнала во јули 2022 година и завршила во септември 2022 година.

Процената ја спроведува PRAC, Комитетот одговорен за проценка на безбедносните прашања во врска со лековите за хумана употреба кој ќе усвои низа препораки. Со оглед на тоа дека лековите кои содржат топирамат се одобрени со национална постапка во некои земји-членки, препораките на PRAC ќе бидат проследени до Координативната група за меѓусебно признавање и децентрализирани процедури за хумани лекови (CMDh), која ќе го усвои конечното мислење на ЕМА. CMDh е тело кое ги претставува земјите-членки на ЕУ и Исланд, Лихтенштајн и Норвешка. Одговорно е за обезбедување хармонизирани безбедносни стандарди за лековите одобрени со националните постапки на територијата на ЕУ.

Повеќе информации за сесијата на PRAC одржана од 28 до 31 август 2023 година можете да најдете овде: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-31-august-2023>

[1] Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

[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. 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

[3] Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. 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.