

ПИСМО ЗА ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ

29.11.2023

Писмо до здравствените работници за новите ограничувања за спречување на изложеност на лекови кои содржат топирамат за време на бременост

Почитувани здравствени работници,

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје во соработка со Агенцијата за лекови и медицински средства на Р.Северна Македонија (МАЛМЕД) и Европската агенција за лекови (EMA) би сакале да Ве информираат за спроведување на програмата за превенција од бременост за лековите кои содржат топирамат:

Резиме

- Ако се применува за време на бременоста, топирамат може да предизвика големи вродени малформации и рестрикција на феталниот раст. Неодамнешните податоци, исто така, укажуваат на потенцијално зголемен ризик од невролошки развојни нарушувања, вклучувајќи нарушувања од спектарот на аутизам, интелектуални потешкотии или нарушување на вниманието со хиперактивност (англ. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), по употреба на топирамат за време на бременоста.
- Новите контраиндикации се однесуваат на лекувањето на епилепсија:
 - за време на бременоста, освен ако не постои друга соодветна заменска терапија;
 - кај жени во репродуктивен период кои не користат високо ефикасна контрацепција. Единствен исклучок се жените за кои не постои соодветна алтернативна терапија и кои планираат бременост и се целосно информирани за ризиците од употребата на топирамат за време на бременоста.
- Топирамат од порано е контраиндициран за спречување на мигрена во бременоста и кај жени во репродуктивен период кои не користат високо ефикасна контрацепција.
- Лекувањето на девојчиња и жени во репродуктивен период мора да биде иницирано и надгледувано од лекар со искуство во лекувањето на епилепсија или мигрена. Потребата за лекување треба повторно да се проценува најмалку еднаш годишно.
- Поради потенцијалната интеракција, жените кои земаат системски хормонски контрацептиви, исто така, треба да се советуваат да користат механички методи на контрацепција.
- Кај жени во репродуктивен период кои моментално употребуваат топирамат, потребно е повторно да се процени терапијата за да се провери да ли ја почитуваат програмата за превенција на бременост.

Дополнителни информации

Топирамат е индициран:



- како монотерапија кај возрасни пациенти,adolесценти и деца постари од 6 години со парцијални напади со или без секундарни генерализирани напади, како и при примарно генерализирани тонично-клонични напади
- како дополнителен лек во лекување на деца на возраст од 2 години и постари, адолосценти и возрасни пациенти со парцијални напади со или без секундарна генерализација и при примарно генерализирани тонично-клонични напади и за лекување на напади поврзани со синдром Ленокс-Гасто (Lennox-Gastaut) синдромот.
- во превенција на мигренозни главоболки кај возрасни пациенти по внимателна проценка за можни други начини на лекување. Топирамат не е наменет за акутно лекување.

Податоците од две опсервацијски студии базирани на регистар за популација, кои во голема мера ја користеле истата група на податоци од нордиските земји, сугерираат дека преваленцата на нарушувањата од спектарот на аутизам, интелектуална попреченост или нарушување на вниманието со хиперактивност (АДХД) може да биде од 2 до 3 пати повисока кај речиси 300 деца на мајки со епилепсија кои биле изложени на топирамат *in utero*,^{1,2} во споредба со децата на мајки со епилепсија кои не биле изложени на антиепилептици.^{1,2}

Третото опсервацијско кохортно испитување од Соединетите Американски Држави (САД) не покажало зголемена кумулативна инциденца на овие исходи до 8-годишна возраст на детето, кај приближно 1.000 деца на мајки со епилепсија изложени на топирамат *in utero*,³ во споредба со децата на мајки со епилепсија кои не биле изложени на антиепилептици.³

Од порано е познато дека топирамат може да предизвика големи вродени малформации и ограничување на растот на фетусот доколку се применува за време на бременоста:

- Новороденчињата изложени на монотерапија со топирамат *in utero* имаат приближно 3 пати зголемен ризик од големи вродени малформации, вклучувајќи расцеп на усна/непце, хипоспадија и аномалии кои вклучуваат други органски системи, во споредба со референтната група која не била изложена на антиепилептици. Апсолутните ризици од големи вродени малформации по изложување на топирамат се пријавени во опсег од 4,3% (1,4% во референтната група) до 9,5% (3% во референтната група).⁴
 - Податоците од регистрите за бременост укажуваат на поголема преваленца на ниска родилна тежина (< 2.500 грама) и новороденчиња кои се премногу мали за гестациска возраст (англ. *small for gestational age*, SGA, дефинирана како телесна маса при раѓање под 10-тиот перцентил коригирано за нивната гестациска возраст, стратифицирано според полот) кај монотерапија со топирамат. Според податоците од Регистарот на Северна Америка за бремености при кои се употребуваат антиепилептици (англ. *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*), ризикот од премногу мали новороденчиња за гестациската возраст кај жени кои користеле топирамат бил 18%, во споредба со 5% од премногу мали новороденчиња кај жени без епилепсија, кои не земале антиепилептици.⁵

Кај жени во репродуктивен период кои моментално употребуваат топирамат, терапијата треба повторно да се процени за да се провери дали ја почитуваат програмата за превенција од бременост (опишана во продолжение).



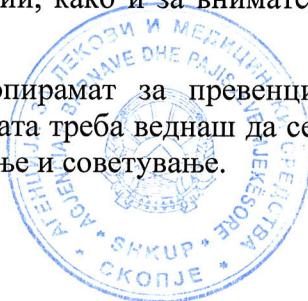
Клучни елементи на програмата за превенција од бременост

Кај девојчиња и жени во репродуктивна возраст:

- Лекувањето со топирамат треба да го започне и да го надгледува лекар со искуство во лекување на епилепсија или мигрена.
- Треба да се разгледаат и други соодветни заменски терапии.
- Потребата за лекување со топирамат треба повторно да се проценува најмалку еднаш годишно.

Кај жени во репродуктивен период:

- Топирамат е контраиндициран за превенција од мигрена:
 - во бременост
 - кај жени во репродуктивна возраст кои не користат високоефикасна контрацепција.
- Топирамат е контраиндициран за епилепсија:
 - во бременост, освен ако не постои друга соодветна терапија
 - кај жени во репродуктивна возраст кои не користат високоефикасна контрацепција.Единствен исклучок се жените за кои не постои соодветна алтернативна терапија и кои планираат бременост и се целосно информирани за ризиците од употребата на топирамат за време на бременоста.
- Пред да се започнете терапијата, потребно е да се направи тест за бременост.
- Пациентката мора да биде целосно информирана и мора да ги разбере потенцијалните ризици поврзани со употребата на топирамат за време на бременоста. Ова ја вклучува потребата за консултации со лекар специјалист доколку жената ја планира бременоста и потребата веднаш да се извести лекарот специјалист во случај на бременост или сомнек за бременост.
- За време на лекувањето и најмалку 4 недели по престанок на лекувањето, неопходно е да се користи барем еден високо ефикасен метод на контрацепција (како што е интраутерина влошка) или два комплементарни методи на контрацепција, вклучително и механички методи. Жените кои земаат системски хормонски контрацептиви, исто така, треба да се советуваат да додадат механички методи на контрацепција.
- Ако жената ја планира бременоста, треба да се обиде да се префрли на соодветна заменска терапија за лекување на епилепсија или мигрена пред да престане со употребата на контрацепција. При лекување на епилепсија, жената мора да биде информирана и за ризиците од неконтролирана епилепсија за време на бременоста.
- Ако жената забремени додека зема топирамат, таа треба веднаш да се упати кај лекар специјалист за повторно да ја процени постоечката терапија со топирамат и да размисли за други соодветни заменски терапии, како и за внимателно антенатално следење и советување.
- Ако жената забремени додека користи топирамат за превенција од мигрена, лекувањето треба веднаш да се прекине. Жената треба веднаш да се упати кај лекар специјалист за внимателно антенатално следење и советување.



Кај девојчиња:

- Лекарите кои го препишуваат лекот мора да се осигураат дека родителите или старателите на девојчињата кои користат топирамат ја разбираат потребата да се консултираат со лекар специјалист откако девојчето ќе ја добие првата менструација (менарха).
- Тогаш е неопходно пациентот и родителите или старателите да добијат сеопфатни информации за ризиците поврзани со изложеноста на топирамат *in utero* и потребата од употреба на високо ефикасна контрацепција.

Едукативни материјали

За да им се помогне на здравствените работници и пациентите да се избегне изложување на топирамат за време на бременоста и да се обезбедат информации за ризиците од употребата на топирамат за време на бременоста, ќе бидат обезбедени едукативни материјали кои вклучуваат:

- водич за здравствените работници вклучени во грижата за девојчињата и жените во репродуктивен период кои користат топирамат, вклучувајќи формулар за свесност за ризикот, кој мора да се користи на почетокот на лекувањето и при секоја годишна проценка на лекувањето со топирамат од страна на надлежен лекар
- водич за пациенти кој треба да им се обезбеди на сите девојчиња или нивните родители или старатели и жени во репродуктивен период кои користат топирамат
- картичка за пациентот (поставена внатре или прикачена на надворешното пакување на лекот), за да му биде достапна на пациентот секогаш кога лекот се издава.

Текстуално предупредување за ризикот од тератогеност ќе биде вклучено на надворешното пакување на сите лекови кои содржат топирамат.

Повик за пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

Дополнително, несаканите дејства од лекот може да ги пријавите и до носителот на одобрението за увоз.

Контакт податоци за носителот на одобрение за увоз

Носител на одобрение за увоз	Име на лекот	Одговорно лице за фармаковигиланца
БЕЛУПО ДООЕЛ СКОПЈЕ	TIRAMAT	Валентина Крстевска тел.070 350768 e-mail: valentina@belupo.com.mk

Референции

- 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. 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.

Со почит,

Валентина Крстевска дипл.фарм.
Одговорно лице за фармаковигиљанца

