

2. studenog 2023.

Pismo zdravstvenim radnicima o novim ograničenjima za sprječavanje izlaganja tijekom trudnoće lijekovima koji sadrže topiramat

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelji odobrenja Johnson & Johnson S.E. d.o.o. i Belupo lijekovi i kozmetika d.d. žele Vas informirati o implementaciji programa prevencije trudnoće za lijekove koji sadrže topiramat:

Sažetak

- Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, topiramat može uzrokovati velike kongenitalne malformacije i restrikciju fetalnog rasta. Nedavni podaci također upućuju na potencijalno povišen rizik od neuroloških razvojnih poremećaja, uključujući poremećaje iz spektra autizma, intelektualne poteškoće ili poremećaje pažnje s hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), nakon primjene topiramata tijekom trudnoće.
- Nove kontraindikacije odnose se na liječenje epilepsije:
 - tijekom trudnoće, osim ako ne postoji druga prikladna zamjenska terapija;
 - u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju. Jedina iznimka su žene za koje ne postoji prikladna alternativna terapija i koje planiraju trudnoću te su u potpunosti informirane o rizicima primjene topiramata tijekom trudnoće.
- Topiramat je već od ranije kontraindiciran za prevenciju migrene u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju.
- Liječenje djevojčica i žena reproduktivne dobi mora započeti te ga mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju epilepsije ili migrene. Potrebu za liječenjem potrebno je ponovo procijeniti najmanje jedanput godišnje.
- Zbog potencijalne interakcije, ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive je također potrebno savjetovati korištenje i mehaničkih metoda kontracepcije.
- U žena reproduktivne dobi koje trenutačno primjenjuju topiramat potrebno je ponovo procijeniti terapiju kako bi se provjerilo pridržavaju li se programa prevencije trudnoće.

Dodatne informacije

Topiramat je indiciran:

- kao monoterapija u odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarno generaliziranih napadaja te kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja
- kao dodatni lijek u liječenju djece od 2 godine i starije, adolescenata i odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije te kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja i za liječenje napadaja vezanih uz Lennox-Gastaut sindrom.

- u prevenciji migrenskih glavobolja u odraslih bolesnika nakon pažljive procjene mogućih drugih načina liječenja. Topiramata nije namijenjen za akutno liječenje.

Podaci iz dvaju opservacijskih ispitivanja temeljenih na populacijskom registru, koja su u velikoj mjeri koristila isti skup podataka iz nordijskih zemalja, upućuju na to da bi prevalencija poremećaja iz spektra autizma, intelektualnih poteškoća ili poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (ADHD) mogla biti 2 do 3 puta veća u gotovo 300 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramatu *in utero*, u usporedbi s djecom majki s epilepsijom koja nisu bila izložena antiepilepticima.^{1,2} Treće opservacijsko kohortno ispitivanje iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) nije pokazalo povećanu kumulativnu incidenciju navedenih ishoda do 8. godine života djeteta u otprilike 1000 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramatu *in utero*, u usporedbi s djecom majki s epilepsijom koja nisu bila izložena antiepilepticima.³

Od ranije je poznato da topiramata može uzrokovati velike kongenitalne malformacije i restrikciju fetalnog rasta ako se primjenjuje u trudnoći:

- Novorođenčad izložena topiramatu u monoterapiji *in utero* ima približno 3 puta povećan rizik od velikih kongenitalnih malformacija, uključujući rascjep usne/nepca, hipospadije i anomalije koje uključuju druge organske sustave, u usporedbi s referentnom skupinom koja nije bila izložena antiepilepticima. Apsolutni rizici od velikih kongenitalnih malformacija nakon izlaganja topiramatu prijavljeni su u rasponu od 4,3% (1,4% u referentnoj skupini) do 9,5% (3% u referentnoj skupini).⁴
- Podaci iz registara trudnoće ukazali su na veću prevalenciju niske porođajne mase (< 2,500 grama) i novorođenčadi koja je premala za gestacijsku dob (engl. *small for gestational age*, SGA; definirano kao tjelesna masa pri porođaju ispod 10. percentila korigirano za njihovu gestacijsku dob, stratificirano prema spolu) kod monoterapije topiramatom. Prema sjevernoameričkom registru trudnoće uz antiepileptike (engl. *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*), rizik od premale novorođenčadi za gestacijsku dob u žena koje su primjenjivale topiramata bio je 18%, u usporedbi s 5% premale novorođenčadi u žena bez epilepsije, koje nisu uzimale antiepileptike⁵. U žena reproduktivne dobi koje trenutno primjenjuju topiramata, terapiju je potrebno ponovo procijeniti kako bi se provjerilo pridržavaju li se programa prevencije trudnoće (opisano u nastavku).

Ključni elementi programa prevencije trudnoće

U djevojčica i žena reproduktivne dobi:

- Liječenje topiramatom treba započeti te nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju epilepsije ili migrene.
- Potrebno je razmotriti druge prikladne zamjenske terapije.
- Potrebu za liječenjem topiramatom potrebno je ponovo procijeniti najmanje jedanput godišnje.

U žena reproduktivne dobi:

- Topiramata je kontraindiciran za prevenciju migrene:
 - u trudnoći
 - u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju.
- Topiramata je kontraindiciran za epilepsiju:
 - u trudnoći, osim ako ne postoji druga prikladna terapija
 - u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju. Jedina iznimka su žene za koje ne postoji prikladna alternativna terapija i koje planiraju trudnoću te su u potpunosti informirane o rizicima primjene topiramata tijekom trudnoće.
- Prije započinjanja terapije potrebno je provesti testiranje na trudnoću.
- Bolesnica mora biti u potpunosti informirana te mora razumjeti potencijalne rizike vezane uz primjenu topiramata tijekom trudnoće. To uključuje potrebu za savjetovanjem s liječnikom

specijalistom ako žena planira trudnoću te potrebu da odmah obavijesti liječnika specijalista u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću.

- Tijekom liječenja i još najmanje 4 tjedna nakon prestanka liječenja potrebno je koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dvije komplementarne metode kontracepcije, uključujući mehaničke metode. Ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive potrebno je također savjetovati dodavanje mehaničke metode kontracepcije.
- Ako žena planira trudnoću, potrebno je nastojati ostvariti prelazak na prikladnu zamjensku terapiju u liječenju epilepsije ili migrene prije prestanka korištenja kontracepcije. Kod liječenja epilepsije, ženu se također mora informirati o rizicima nekontrolirane epilepsije na trudnoću.
- Ako žena zatrudni tijekom primjene topiramata, potrebno ju je odmah uputiti liječniku specijalistu kako bi se ponovno procijenila postojeća terapija topiramatom i razmotrile druge prikladne zamjenske terapije, kao i zbog pažljivog antenatalnog praćenja i savjetovanja.
- Ako žena zatrudni tijekom primjene topiramata za prevenciju migrene, liječenje je potrebno odmah prekinuti. Ženu je potrebno odmah uputiti liječniku specijalistu radi pažljivog antenatalnog praćenja i savjetovanja.

U djevojčica:

- Liječnici koji propisuju lijek moraju osigurati da roditelji ili skrbnici djevojčica koje primjenjuju topiramat razumiju potrebu za obraćanjem liječniku specijalistu nakon što djevojčica dobije prvu menstruaciju (menarhu).
- Tada je potrebno da bolesnica i roditelji ili skrbnici dobiju sveobuhvatne informacije o rizicima vezanima uz izloženost topiramatu *in utero* i potrebi korištenja visoko učinkovite kontracepcije.

Edukacijski materijali

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i bolesnicama u izbjegavanju izloženosti topiramatu tijekom trudnoće i kako bi se pružile informacije o rizicima primjene topiramata tijekom trudnoće, osigurat će se edukacijski materijali koji uključuju:

- vodič za zdravstvene radnike uključene u skrb o djevojčicama i ženama reproduktivne dobi koje primjenjuju topiramat, uključujući obrazac svjesnosti o riziku, koji se mora koristiti na početku liječenja i prilikom svake godišnje procjene liječenja topiramatom od strane nadležnog liječnika
- vodič za bolesnice kojeg je potrebno osigurati svim djevojčicama ili njihovim roditeljima ili skrbnicima i ženama reproduktivne dobi koje primjenjuju topiramat
- karticu za bolesnicu (smještenu unutar ili pričvršćenu na vanjsko pakiranje lijeka), kako bi bila dostupna bolesnici svaki put kada joj se izda lijek.

Tekstualno upozorenje o riziku teratogenosti bit će uvršteno na vanjsko pakiranje svih lijekova koji sadrže topiramat.



Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN, koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Podsjećamo da je potrebno navesti zaštićeno imena lijeka i serije primijenjenog lijeka u prijavi sumnje na nuspojavu.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Nositelj odobrenja/predstavnik nositelja odobrenja u RH	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/fax
Johnson & Johnson S.E. d.o.o. 	Topamax	JJSAFETY@jnrcr.jnj.com	Tel: 01/ 6610 700 Fax: 01/6610 751
Belupo lijekovi i kozmetika d.d. 	Tiramat	pharmacovigilance@belupo.hr	Tel: 01/2481 222

Reference

¹Bjørk 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.

²Dreier 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.

³Hernandez-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.

⁴Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol.* 2023; 93(3):551-562.

⁵Hernandez-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. PMID:28856694.

S poštovanjem,



Alden Dalagija, dr.med.
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju Johnson & Johnson S.E. d.o.o.



mr.sc. Višnja Nakić, dr. med.
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju Belupo lijekovi i kozmetika d.d.