



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. listopada 2023.
EMA/455917/2023

Nove mjere za izbjegavanje izlaganju topiramata tijekom trudnoće

Daljnja ograničenja primjene; potrebno je uspostaviti program za sprječavanje trudnoće

CMDh¹ je 11. listopada 2023. odobrio nove mjere koje je preporučio EMA-in Odbor za sigurnost (PRAC) u rujnu kako bi se izbjegla izloženost nerođenih beba lijekovima koji sadrže topiramat u maternici jer bi lijek mogao povećati rizik od problema s neurorazvojem nakon izloženosti tijekom trudnoće. Već je poznato da topiramat uzrokuje ozbiljne urođene mane kada se primjenjuje tijekom trudnoće.

Lijekovi koji sadržavaju topiramat koriste se u Europskoj uniji (EU) za liječenje epilepsije i prevenciju migrene. U nekim se državama članicama EU-a lijek također koristi u kombinaciji s fenterminom za mršavljenje. Topiramat se trenutačno ne smije primjenjivati za sprječavanje migrene ili kontrolu tjelesne težine tijekom trudnoće, a bolesnice koje mogu zatrudnjeti moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju pri primjeni topiramata.

U bolesnica koje uzimaju topiramat za liječenje epilepsije, lijek se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako nije dostupno drugo odgovarajuće liječenje.

CMDh je pristao i na dodatne mjere u obliku programa za sprječavanje trudnoće, kako bi se izbjegla izloženost djece topiramatu u maternici. Tim će se mjerama svaku ženu ili djevojku koja može imati djecu obavijestiti o rizicima od uzimanja topiramata tijekom trudnoće i potrebi da se izbjegne trudnoća tijekom uzimanja topiramata.

Zdravstveni radnici trebali bi osigurati da su sve bolesnice koje mogu zatrudnjeti u potpunosti svjesne rizika uzimanja topiramata tijekom trudnoće. Trebalo bi razmotriti alternativne terapije, a potrebu za liječenjem topiramatom trebalo bi ponovno procijeniti najmanje jednom godišnje.

Informacije o lijekovima koji sadrže topiramat ažurirat će se kako bi se dodatno naglasili rizici i mjere koje treba poduzeti. Bolesnici i zdravstveni radnici dobit će materijale za obuku o rizicima od primjene topiramata tijekom trudnoće, a bolesniku će se sa svakim paketom lijeka dostaviti kartica za bolesnika. Na vanjsko pakiranje lijeka također će se dodati vidljivo upozorenje.

¹CMDh je regulatorno tijelo za lijekove koje zastupa države članice Europske unije (EU), Island, Lihtenštajn i Norvešku.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Te mjere slijede nakon što PRAC pregleda dostupne podatke, uključujući tri nedavna opservacijska ispitivanja^{2,3,4}. Dva od tih ispitivanja, u kojima su se uglavnom upotrebljavali isti skupovi podataka, upućuju na to da djeca čije majke imaju epilepsiju i bile su izložene topiramatu u maternici mogu imati dva do tri puta veći rizik od neurorazvojnih poremećaja, posebno poremećaja iz spektra autizma, intelektualne invalidnosti ili poremećaja hiperaktivnosti s nedostatkom pažnje (ADHD), u usporedbi s djecom čije majke imaju epilepsiju, ali nisu uzimale antiepileptičke lijekove. Treće ispitivanje nije pokazalo povećani rizik od tih ishoda u djece čije su majke izložene topiramatu u trudnoći, u usporedbi s djecom čije majke imaju epilepsiju, ali ne uzimaju antiepileptičke lijekove.

U svom je pregledu PRAC potvrdio poznati povećani rizik od prirođenih oštećenja i slabijeg rasta nerođenog djeteta kada majke primaju topiramat tijekom trudnoće. Urođene mane nastupit će u 4 do 9 od svakih 100 djece čije majke uzimaju topiramat tijekom trudnoće, u usporedbi s 1 do 3 od svakih 100 djece čije majke ne uzimaju takvu terapiju. Nadalje, otprilike 18 od 100 djece bilo je pri rođenju manje rastom i imalo je težinu manju od očekivane ako su majke tijekom trudnoće uzimale topiramat, u usporedbi s 5 na svakih 100 djece čije majke nisu imale epilepsiju i nisu uzimale antiepileptičke lijekove.

Tijekom pregleda PRAC se također savjetovao sa skupinom stručnjaka, predstavnika bolesnika i specijalista.

Tvrtke koje stavljaju lijek topiramat na tržište moraju provesti ispitivanje potrošnje lijeka i ispitivanja zdravstvenih radnika i bolesnika kako bi se procijenila učinkovitost novih mjera.

Nakon što CMDh usvoji preporuke PRAC-a, te će se mjere provoditi u svim državama članicama u kojima su odobreni lijekovi koji sadrže topiramat.

Informacije za bolesnike

- Izloženost topiramatu u maternici može uzrokovati urođene mane u djece, a izložena novorođenčad može biti manja rastom i imati nižu težinu od očekivane pri rođenju. Izloženost topiramatu u maternici također može povećati rizik od problema s razvojem funkcije mozga, kao što su poremećaji u spektru autizma, intelektualni invaliditet ili poremećaj hiperaktivnosti s nedostatkom pažnje.
- Ako ste trudni ili možete zatrudnjeti, postoje važna ograničenja u pogledu primjene topiramata:
 - ne smijete uzimati topiramat za sprječavanje migrene ili kontrolu tjelesne težine ako ste trudni. Ako biste mogli zatrudnjeti, ne smijete koristiti topiramat za ta stanja, osim ako primjenjujete vrlo učinkovitu kontracepciju
 - ako imate epilepsiju, ne smijete uzimati topiramat ako ste trudni, osim ako postoje druge terapije koje vam omogućuju dovoljnu kontrolu napadaja.
 - ako imate epilepsiju i mogli biste zatrudnjeti, ne smijete uzimati topiramat, osim ako primjenjujete vrlo učinkovitu kontracepciju. Ako planirate zatrudnjeti, a topiramat je jedina

² 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.

³ 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.

⁴ 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.

terapija koja dovoljno dobro kontrolira napadaje, obratite se svojem liječniku, koji će vam dati informacije o rizicima od uzimanja topiramata tijekom trudnoće i o rizicima od napadaja tijekom trudnoće.

- Ako biste mogli zatrudnjeti, liječnik će vam pružiti informacije kako biste razumjeli rizike od uzimanja topiramata tijekom trudnoće. To će napraviti prije nego što počnete uzimati topiramat te najmanje jednom godišnje tijekom terapije.
- Ako biste mogli zatrudnjeti, uvijek trebate upotrijebiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate topiramat. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja je kontracepcijska metoda za vas ispravna dok uzimate topiramat.
- Obratite se svojem liječniku ako planirate zatrudnjeti. Nemojte prestati primjenjivati učinkovitu kontracepciju sve dok s liječnikom ne razgovarate o alternativnoj terapiji. Ako uzimate topiramat za epilepsiju, nemojte prestati uzimati lijek bez savjetovanja s liječnikom jer to može naškoditi vama ili vašem nerođenom djetetu.
- Odmah obavijestite svojeg liječnika ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni.
- Ako imate pitanja ili nedoumica, trebali biste o njima razgovarati sa svojim liječnikom.

Informacije za zdravstvene radnike

- Već je dobro poznato da topiramat može uzrokovati velike kongenitalne malformacije i ograničenje rasta fetusa kada se primjenjuje tijekom trudnoće. Nedavni podatci također upućuju na mogući povećani rizik od poremećaja neurorazvoja nakon primjene topiramata tijekom trudnoće.
- Za sprječavanje migrene i kao terapija za mršavljenje, topiramat je kontraindiciran tijekom trudnoće. Topiramat se mora prekinuti ako bolesnica zatrudni ili planira zatrudnjeti. Bolesnice reproduktivne dobi moraju upotrebljavati vrlo učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4 tjedna nakon prestanka liječenja topiramatom.
- U liječenju epilepsije topiramat je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako postoji odgovarajuća alternativa liječenju. Topiramat je također kontraindiciran u žena reproduktivne dobi s epilepsijom koje ne upotrebljavaju vrlo učinkovitu metodu kontracepcije. Jedina je iznimka žena za koju ne postoji odgovarajuća alternativa, ali koja planira trudnoću i u potpunosti je obaviještena o rizicima od uzimanja topiramata tijekom trudnoće.
- Neovisno o indikaciji, topiramat bi se trebao primjenjivati u žena reproduktivne dobi samo ako su ispunjeni sljedeći uvjeti programa sprječavanja trudnoće:
 - test na trudnoću prije početka terapije
 - savjetovanje o rizicima od terapije topiramatom i potrebi za vrlo učinkovitom kontracepcijom tijekom terapije
 - pregled postojećih terapija najmanje jednom godišnje, ispunjavanjem obrasca za razumijevanje rizika.Kako bi se potvrdilo da su poduzete odgovarajuće mjere, bolesnici i liječnici koji propisuju lijek trebaju taj obrazac proučiti na početku terapije i pri svakom godišnjem pregledu te ako bolesnica planira trudnoću ili je zatrudnjela. Potrebno je osigurati da je bolesnik u potpunosti obaviješten te da je razumio rizike i mjere koje treba poduzeti.

- Liječenje topiramatom bolesnica u reproduktivnoj dobi mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju epilepsije ili migrene. Liječenje topiramatom/fenterminom treba obaviti liječnik s iskustvom u upravljanju tjelesnom težinom. Potrebno je razmotriti alternativne terapije, a potrebu za liječenjem treba ponovno ocijeniti zajedno s bolesnikom barem jednom godišnje. Potrebno je ponovno ocijeniti postojeću terapiju kako bi se potvrdilo da su poduzete prethodno navedene mjere.

Pismo zdravstvenim radnicima (DHPC) pravodobno će biti poslano zdravstvenim radnicima koji propisuju, izdaju ili primjenjuju lijek. Pismo zdravstvenim radnicima bit će objavljeno i na [posebnoj stranici](#) na mrežnom mjestu EMA-e.

Više o lijeku

Topiramat se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima za sprječavanje epileptičkih napadaja. Lijek se koristi i za sprečavanje migrene, a u nekim državama članicama EU-a za mršavljenje u fiksnoj dozi i u kombinaciji s fenterminom.

Topiramat je dostupan u EU-u pod različitim trgovačkim nazivima, uključujući Topamax, Topimax, Epitomax i nekoliko generičkih lijekova. U nekim državama članicama EU-a topiramat je dostupan u kombinaciji s fenterminom kao Qsiva.

Više o postupku

Ocjenjivanje topiramata započeto je na zahtjev francuske agencije za lijekove u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#). To se odnosi na pregled sigurnosnih signala koji je započeo [u srpnju 2022.](#) i zaključen u rujnu 2022.

Pregled je proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), nadležan za ocjenu sigurnosnih pitanja u pogledu lijekova za humanu uporabu, koji je iznio niz preporuka. Budući da su svi lijekovi koji sadrže topiramat odobreni na nacionalnoj razini, preporuke PRAC-a poslane su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh). CMDh je tijelo koje zastupa države članice EU-a te Island, Lihtenštajn i Norvešku. Odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene putem nacionalnih postupaka diljem EU-a.

S obzirom da je mišljenje tijela CMDh usvojeno konsenzusom, mjere će izravno provoditi države članice u kojima su ti lijekovi odobreni.