



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2023 m. spalio 13 d.
EMA/455917/2023

Naujos priemonės siekiant apsaugoti vaikus nuo nėštumo metu vartojamo topiramato poveikio

Papildomi vartojimo apribojimai: bus įgyvendinama nėštumo prevencijos programa

2023 m. spalio 11 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h))¹ patvirtino naujas, rugsėjo mėn. Europos vaistų agentūros (EMA) saugumo komiteto (PRAC) rekomenduotas priemones, kuriomis siekiama apsaugoti vaikus nuo vaistų, kurių sudėtyje yra topiramato, poveikio gimdoje, kadangi, motinai vartojant šį vaistą nėštumo metu, gali padidėti vaiko neurologinių vystymosi sutrikimų rizika. Jau žinoma, kad nėštumo metu vartojamas topiramatas sukelia rimtus apsigimimus.

Europos Sąjungoje (ES) vaistai, kurių sudėtyje yra topiramato, skiriami pagal epilepsijos gydymo ir migrenos prevencijos indikacijas. Kai kuriose ES šalyse šis vaistas taip pat vartojamas kartu su fenterminu siekiant sumažinti kūno svorį. Šiuo metu topiramato negalima vartoti siekiant išvengti migrenos ar kontroliuoti kūno svorį nėštumo metu, o pastoti galinčios pacientės, vartodamos topiramatą, turi naudoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones.

Pacientėms, vartojančioms topiramatą pagal epilepsijos gydymo indikaciją, negalima vartoti šio vaisto nėštumo metu, nebent nėra kitų tinkamų vaistų.

CMD(h) taip pat sutarė dėl papildomų priemonių, t. y. nėštumo prevencijos programos, kuria bus siekiama apsaugoti vaikus nuo topiramato poveikio gimdoje. Taikant šias priemones, susilaukti vaikų galinčios moterys ir merginos bus informuojamos apie nėštumo metu vartojamo topiramato keliamą riziką ir apie tai, kad vartojant šį vaistą negalima pastoti.

Sveikatos priežiūros specialistai turėtų pasirūpinti, kad visos pastoti galinčios pacientės žinotų apie nėštumo metu vartojamo topiramato keliamą riziką. Reikėtų apsvarstyti galimybę skirti gydymą kitais vaistais ir bent kartą per metus reikėtų pakartotinai įvertinti gydymo topiramatu poreikį.

Vaistų, kurių sudėtyje yra topiramato, informaciniai dokumentai bus atnaujinti, siekiant dar labiau akcentuoti šių vaistų keliamą riziką ir atkreipti dėmesį į priemones, kurių reikia imtis. Pacientėms ir sveikatos priežiūros specialistams bus parengta mokomoji medžiaga apie nėštumo metu vartojamo

¹ CMD(h) – tai vaistų reguliavimo institucija, atstovaujanti Europos Sąjungos (ES) valstybių narių, Islandijos, Lichtenšteino ir Norvegijos interesams.



topiramato keliamą riziką, ir į kiekvieną vaisto pakuotę bus įdėta pacientams skirta kortelė. Išorinė vaisto pakuotė taip pat bus papildyta gerai matomu įspėjimu.

Šios priemonės parengtos po to, kai PRAC peržiūrėjo turimus duomenis, įskaitant tris neseniai atliktus stebimuosius tyrimus ^{2,3,4}. Du iš šių tyrimų, kuriuos atliekant buvo naudojami iš esmės tie patys duomenų rinkiniai, leidžia manyti, kad vaikams, gimstantiems epilepsija sergančioms motinoms, kurios nėštumo metu vartoja topiramatą, gali kilti 2–3 kartus didesnė neurologinių vystymosi sutrikimų, visų pirma autizmo spektro sutrikimų, protinės negalios arba dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimo (DTHS), rizika, palyginti su vaikais, gimstančiais epilepsija sergančioms motinoms, kurios nevartoja vaistų nuo epilepsijos. Atliekant trečią tyrimą, nenustatyta padidėjusios tokių pasekmių rizikos vaikams, gimstantiems motinoms, kurios nėštumo metu vartoja topiramatą, palyginti su vaikais, gimstančiais epilepsija sergančioms moterims, kurios nevartoja vaistų nuo epilepsijos.

Peržiūros procedūros metu PRAC patvirtino žinomą padidėjusią apsigimimų ir sulėtėjusio dar negimusių vaikų augimo riziką, kuri kyla, kai motinos vartoja topiramatą nėštumo metu. Apsigimimai nustatomi 4–9 iš 100 vaikų, gimstančių moterims, kurios nėštumo metu vartoja topiramatą, palyginti su 1–3 iš 100 vaikų, gimstančių moterims, kurios nevartoja tokio vaisto. Be to, maždaug 18 naujagimių iš 100 vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo topiramatą, buvo mažesnio nei tikėtasi ūgio ir svorio, palyginti su 5 vaikais iš 100 vaikų, kurių motinos nesirgo epilepsija ir nevartojo vaistų nuo epilepsijos.

Peržiūros procedūros metu PRAC taip pat konsultavosi su ekspertų grupe, pacientų atstovais ir specialistais.

Topiramatu prekiaujančios bendrovės turi atlikti vaisto vartojimo tyrimą ir sveikatos priežiūros specialistų bei pacientų apklausas, kad galėtų įvertinti naujųjų priemonių veiksmingumą.

CMD(h) priėmus PRAC rekomendacijas, šios priemonės dabar bus įgyvendintos visose valstybėse narėse, kuriose registruoti vaistai, kurių sudėtyje yra topiramato.

Informacija pacientams

- Topiramato poveikis gimdoje gali lemti vaikų apsigimimus, o naujagimių, kurių motinos nėštumo metu vartojo šį vaistą, gali būti mažesnio nei numatyta ūgio ir svorio. Dėl topiramato poveikio gimdoje taip pat gali padidėti galvos smegenų funkcijos vystymosi sutrikimų, kaip antai autizmo spektro sutrikimų, protinės negalios arba dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimo (DTHS), rizika.
- Jei esate nėščia arba galite pastoti, jums taikomi topiramato vartojimo apribojimai, kurių svarbu laikytis:

² Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability (liet. Vaisto nuo traukulių poveikio prenataliniu laikotarpiu sąsaja su autizmo ir protinės negalios rizika). 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 (liet. Vaistų nuo traukulių poveikis gimdoje ir vaikystėje bei paauglystėje išsivysčiusių psichikos sutrikimų atvejai). 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 (liet. Topiramato vartojimas nėštumo metu ir vaikų neurologinių vystymosi sutrikimų rizika). 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.

- jeigu esate nėščia, jums negalima vartoti topiramato siekiant išvengti migrenos arba sumažinti kūno svorį. Jeigu galite pastoti, jums negalima vartoti topiramato pagal tas indikacijas, nebent naudojate labai veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones;
- jeigu sergate epilepsija, jums negalima vartoti topiramato, jeigu esate nėščia, nebent nėra kitų vaistų, kuriais būtų galima pakankamai veiksmingai kontroliuoti jums pasireiškiančius priepuolius;
- jeigu sergate epilepsija ir galite pastoti, jums negalima vartoti topiramato, nebent naudojate labai veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemones. Jeigu planuojate pastoti ir topiramatas yra vienintelis vaistas, užtikrinantis pakankamą jums pasireiškiančių priepuolių kontrolę, turėtumėte pasitarti su savo gydytoju, kuris suteiks informacijos apie nėštumo metu vartojamo topiramato keliamą riziką ir apie riziką, kylančią dėl nėštumo metu pasireiškiančių priepuolių.
- Jeigu esate pacientė, kuri gali pastoti, jūsų gydytojas suteiks informaciją, kad suprastumėte nėštumo metu vartojamo topiramato keliamą riziką. Tai bus daroma prieš jums pradedant vartoti topiramatą ir bent kartą per metus gydymo laikotarpiu.
- Jeigu galite pastoti, kol vartojate topiramatą, visada turite naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę. Pasitarkite su savo gydytoju apie tai, kokia kontracepcijos priemonė jums tiktų vartojant topiramatą.
- Jeigu planuojate pastoti, pasitarkite su savo gydytoju. Nenustokite naudoti veiksmingų apsaugos nuo nėštumo priemonių, kol neaptarsite su savo gydytoju galimybės vartoti kitą vaistą. Jeigu vartojate topiramatą nuo epilepsijos, nenustokite vartoti šio vaisto nepasitarę su savo gydytoju, nes tai gali pakenkti jums arba dar negimusiam jūsų vaikui.
- Jeigu pastotumėte arba jei manote, kad galbūt esate nėščia, nedelsdama praneškite apie tai savo gydytojui.
- Jeigu iškiltų kokių nors klausimų ar abejonių, turėtumėte aptarti juos su savo gydytoju.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Jau gerai žinoma, kad nėštumo metu vartojamas topiramatas gali sukelti sunkius apsigimimus ir vaisiaus augimo sulėtėjimą. Neseniai surinkti duomenys taip pat leidžia manyti, kad, vartojant topiramatą nėštumo metu, galimai padidėja neurologinių vystymosi sutrikimų rizika.
- Nėštumo metu topiramato negalima vartoti pagal migrenos prevencijos ir kūno svorio kontrolės indikacijas. Jei pacientė nėščia arba planuoja pastoti, gydymas topiramatu turi būti nutrauktas. Gydymo topiramatu laikotarpiu ir bent 4 savaites po gydymo šiuo vaistu nutraukimo vaisingo amžiaus pacientės turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones.
- Pagal epilepsijos gydymo indikaciją topiramatą negalima vartoti nėštumo metu, nebent nėra kito tinkamo vaisto. Topiramato taip pat negalima vartoti epilepsija sergančioms vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja itin veiksmingų kontracepcijos priemonių. Vienintelė išimtis – tai moterys, kurioms nėra kitų tinkamų vaistų, bet kurios planuoja pastoti ir yra visapusiškai informuotos apie nėštumo metu vartojamo topiramato keliamą riziką.
- Nesvarbu, pagal kokią indikaciją numatoma vartoti šį vaistą, vaisingo amžiaus moterims topiramatą galima skirti tik tuo atveju, jei laikomasi šių nėštumo prevencijos programos sąlygų:
 - prieš pradedant gydymą atliekamas tyrimas dėl nėštumo;

- pacientei suteikiama informacija apie gydymo topiramatu keliamą riziką ir būtinybę naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones visą gydymo laikotarpį;
- bent kartą per metus peržiūrimas pacientei taikomas gydymas, užpildant informuotumo apie riziką didinimui skirtą formą.
Kad būtų įsitikinta, jog buvo imtasi atitinkamų priemonių, pacientės ir vaistą skiriantys gydytojai peržiūrės šią formą gydymo pradžioje ir kartą per metus peržiūrint jau taikomą gydymą, taip pat pacientei planuojant pastoti arba jau pastojus. Turėtų būti užtikrinama, kad pacientės būtų visapusiškai informuojamos ir suprastų riziką bei priemones, kurių reikia imtis.
- Vaisingo amžiaus pacienčių gydymą topiramatu turėtų pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis epilepsijos ar migrenos gydymo patirties. Gydymą topiramato ir fentermino deriniu turėtų kontroliuoti gydytojas, turintis kūno svorio kontrolės patirties. Reikėtų apsvarstyti galimybę skirti gydymą kitais vaistais ir bent kartą per metus reikėtų kartu su paciente pakartotinai įvertinti gydymo topiramatu poreikį. Reikėtų pakartotinai įvertinti pacientei jau taikomą gydymą, siekiant įsitikinti, kad imtasi pirmiau nurodytų priemonių.

Netrukus sveikatos priežiūros specialistams, kurie išrašo, išduoda arba skiria šį vaistą, bus išsiųstas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC). DHPC taip pat bus paskelbtas tam skirtame EMA svetainės [tinklapyje](#).

Daugiau informacijos apie vaistą

Topiramatas vartojamas vienas arba kartu su kitais vaistais, siekiant išvengti epilepsijos priepuolių. Šis vaistas taip pat vartojamas siekiant išvengti migreninio galvos skausmo, o kai kuriose ES šalyse jis skiriamas kaip fiksuotų dozių sudėtinio vaistinio preparato su fenterminu sudedamoji dalis pagal kūno svorio mažinimo indikaciją.

Europos Sąjungoje topiramatas tiekiamas įvairiais prekiniais pavadinimais, įskaitant Topamax, Topimax, Eptimax, taip pat gaminami keli generiniai vaistai. Kai kuriose ES šalyse topiramatas tiekiamas kaip Qsiva, kuriame taip pat yra veikliosios medžiagos fentermino, sudedamoji dalis.

Daugiau informacijos apie procedūrą

Topiramato peržiūra buvo pradėta Prancūzijos vaistų agentūros prašymu pagal [Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį](#). Tai susiję su saugumo signalų peržiūra, kuri buvo pradėta [2022 m. liepos mėn.](#) ir užbaigta 2022 m. rugsėjo mėn.

Peržiūrą atliko už žmonėms skirtų vaistų saugumo klausimų vertinimą atsakingas Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC), kuris parengė kelias rekomendacijas. Kadangi visi vaistai, kurių sudėtyje yra topiramato, įregistruoti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)). CMD(h) – tai institucija, atstovaujanti ES valstybių narių, taip pat Islandijos, Lichtenšteino ir Norvegijos interesams. Ji užtikrina, kad visoje ES vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruotiems vaistams būtų taikomi suderinti saugumo standartai.

Kadangi CMD(h) pozicija buvo priimta bendru sutarimu, šias priemones tiesiogiai įgyvendins valstybės narės, kuriose šie vaistai yra įregistruoti.

