



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 października 2023 r.
EMA/455917/2023

Nowe środki mające na celu uniknięcie narażenia na topiramat w ciąży

Wprowadzenie dalszych ograniczeń dotyczących stosowania i programu zapobiegania ciąży

W dniu 11 października 2023 r. CMDh¹ zatwierdziła nowe środki zalecone we wrześniu przez działający przy EMA komitet ds. bezpieczeństwa (PRAC), które mają na celu wyeliminowanie narażenia dzieci w łonie matki na leki zawierające topiramat, ponieważ może on zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych w przypadku narażenia na niego w okresie ciąży. Wiadomo już, że topiramat powoduje poważne wady wrodzone w przypadku stosowania go w okresie ciąży.

Leki zawierające topiramat są stosowane w UE w leczeniu padaczki i zapobieganiu migrenie. W niektórych krajach UE topiramat jest również stosowany w skojarzeniu z fenterminą w celu redukcji masy ciała. Obecnie topiramat nie powinien być stosowany w zapobieganiu migrenie ani w kontroli masy ciała podczas ciąży, a pacjentki mogące zajść w ciążę i przyjmujące topiramat muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Pacjentki stosujące topiramat w leczeniu padaczki nie powinny przyjmować go w czasie ciąży, chyba że nie istnieje inna odpowiednia terapia.

CMDh zgodziła się również na wdrożenie dodatkowych środków — w postaci programu zapobiegania ciąży — mających na celu ograniczenie narażenia dzieci w łonie matki na topiramat. Dzięki tym środkom każda kobieta zdolna do posiadania potomstwa będzie poinformowana o zagrożeniach związanych z przyjmowaniem topiramatu w trakcie ciąży i o konieczności unikania zajścia w ciążę w czasie leczenia topiramatem.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni upewnić się, że wszystkie pacjentki w wieku rozrodczym znają wszystkie zagrożenia związane z przyjmowaniem topiramatu w okresie ciąży. Należy rozważyć inne możliwości leczenia, a konieczność stosowania topiramatu należy weryfikować co najmniej raz w roku.

Zaktualizowane zostaną druki informacyjne leków zawierających topiramat, by dokładniej wskazać zagrożenia i środki, które będą stosowane. Pacjentki i pracownicy opieki zdrowotnej otrzymają materiały edukacyjne dotyczące zagrożeń związanych ze stosowaniem topiramatu w okresie ciąży. Z

¹CMDh jest organem regulacyjnym zajmującym się lekami, reprezentującym państwa członkowskie Unii Europejskiej (UE), Islandię, Liechtenstein i Norwegię.



każdym opakowaniem leku dostarczana również będzie karta dla pacjentki. Na zewnętrznym opakowaniu leku zamieszczone będzie widoczne ostrzeżenie.

Środki te wypracowano po dokonaniu przez PRAC przeglądu dostępnych danych, w tym wyników trzech niedawno przeprowadzonych badań obserwacyjnych^{2,3,4}. Dwa z tych badań, w których wykorzystano w dużej mierze te same zbiory danych, sugerują, że u dzieci urodzonych przez matki z padaczką i narażonych na topiramát w łonie matki ryzyko wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych — zwłaszcza zaburzeń ze spektrum autyzmu, niepełnosprawności intelektualnej lub zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) — może być 2-, 3-krotnie wyższe w porównaniu z dziećmi urodzonymi przez matki z padaczką, które nie stosowały leku przeciwpadaczkowego. W trzecim badaniu nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia takich zaburzeń u dzieci urodzonych przez matki narażone na topiramát w okresie ciąży w porównaniu z dziećmi urodzonymi przez kobiety z padaczką, które nie stosowały leku przeciwpadaczkowego.

W wyniku przeglądu PRAC potwierdził występowanie podwyższonego ryzyka wad wrodzonych i ograniczenia wzrostu u nienarodzonego dziecka, jeśli matka w okresie ciąży przyjmowała topiramát. Wady wrodzone pojawiają się u 4–9 na 100 dzieci urodzonych przez matki przyjmujące topiramát w czasie ciąży w porównaniu z 1–3 wystąpieniami na 100 dzieci urodzonych przez matki niestosujące takiego leczenia. Ponadto około 18 na 100 dzieci było mniejszych, a ich urodzeniowa masa ciała była niższa od oczekiwanej w przypadku przyjmowania przez matki topiramátu w okresie ciąży w porównaniu z 5 na 100 dzieci urodzonych przez matki bez padaczki, niestosujące leczenia przeciwpadaczkowego.

Podczas przeglądu PRAC przeprowadził również konsultacje z grupą ekspertów, przedstawicieli pacjentów i specjalistów.

Firmy wprowadzające topiramát do obrotu muszą przeprowadzić badanie nad stosowaniem leku oraz badanie ankietowe wśród pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów, aby ocenić skuteczność nowych środków.

Po przyjęciu zaleceń PRAC przez CMDh środki te zostaną teraz wdrożone we wszystkich państwach członkowskich, w których leki zawierające topiramát zostały dopuszczone do obrotu.

Informacje dla pacjentek

- Narażenie na topiramát w łonie matki może powodować u dzieci wady wrodzone. Narażone noworodki mogą być mniejsze i z niższą od oczekiwanej urodzeniową masą ciała. Narażenie na topiramát w łonie matki może też zwiększać ryzyko wystąpienia problemów rozwojowych dotyczących pracy mózgu, takich jak zaburzenia ze spektrum autyzmu, niepełnosprawność intelektualna lub zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub jest zdolna do posiadania potomstwa, to stosowanie topiramátu wiąże się z istotnymi ograniczeniami:

² Bjørk M., Zoega H., Leinonen M.K. i wsp. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022 lip 1;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

³ Dreier J.W., Bjørk M., Alvestad S. i wsp. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023 cze 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

⁴ Hernandez-Diaz S., Straub L., Bateman B. i wsp. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. W: STRESZCZENIA PRAC z ICPE 2022, 38. Międzynarodowa Konferencja Farmakoepidemiologii i Zarządzania Ryzykiem Terapii (ICPE), Kopenhaga, Dania, 26–28 sierpnia 2022 r. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022; 31 supl. 2:3-678, streszcz. 47.

- W okresie ciąży nie można przyjmować topiramatu w ramach zapobiegania migrenom ani kontroli masy ciała. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa nie mogą stosować topiramatu w tych wskazaniach, chyba że używają wysoce skutecznej antykoncepcji.
- W okresie ciąży nie można przyjmować topiramatu w ramach leczenia padaczki, chyba że inne terapie nie pozwalają na wystarczającą kontrolę napadów.
- Kobiety zdolne do posiadania potomstwa i chorujące na padaczkę nie mogą stosować topiramatu, chyba że używają wysoce skutecznej antykoncepcji. Jeśli topiramat jest jedynym lekiem zapewniającym wystarczającą kontrolę napadów u pacjentki planującej zajście w ciążę, powinna ona zwrócić się do lekarza, który poinformuje o zagrożeniach związanych z przyjmowaniem topiramatu w okresie ciąży i występowaniu napadów padaczkowych w czasie ciąży.
- Pacjentkom zdolnym do posiadania potomstwa lekarz przedstawi informacje wyjaśniające zagrożenia związane z przyjmowaniem topiramatu w okresie ciąży. Taką konsultację z lekarzem należy odbywać przed rozpoczęciem przyjmowania topiramatu i co najmniej raz w roku podczas leczenia.
- Pacjentki zdolne do posiadania potomstwa i przyjmujące topiramat powinny nieprzerwanie stosować skuteczną antykoncepcję. Lekarz wskaże, która metoda antykoncepcji jest odpowiednia dla pacjentki przyjmującej topiramat.
- W przypadku planowania ciąży należy porozmawiać z lekarzem. Nie należy przerywać stosowania skutecznej antykoncepcji przed omówieniem alternatywnych terapii z lekarzem. Jeśli topiramat jest przyjmowany w leczeniu padaczki, nie należy przerywać leczenia przed konsultacją z lekarzem — może to być szkodliwe dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka.
- Należy bezzwłocznie poinformować lekarza o zajściu lub podejrzeniu zajścia w ciążę.
- W przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Informacje dla pracowników opieki zdrowotnej

- Obecnie wiadomo, że topiramat może powodować poważne wrodzone wady rozwojowe oraz ograniczenie rozwoju płodu w czasie ciąży. Najnowsze dane wskazują również na potencjalne zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych w związku ze stosowaniem topiramatu w okresie ciąży.
- Przeciwwskazane jest stosowanie topiramatu w okresie ciąży w związku z zapobieganiem migrenom i kontrolą masy ciała. Jeśli pacjentka zajdzie lub planuje zajście w ciążę, należy przerwać stosowanie topiramatu. Pacjentki zdolne do posiadania potomstwa w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie od przerywania leczenia topiramatem powinny stosować wysoce skuteczną antykoncepcję.
- Przeciwwskazane jest stosowanie topiramatu w okresie ciąży w związku z leczeniem padaczki, chyba że nie istnieje inne odpowiednie leczenie. Topiramat jest również przeciwwskazany u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa i chorujących na padaczkę, które nie stosują wysoce skutecznej antykoncepcji. Nie dotyczy to kobiet, dla których nie ma innego odpowiedniego leczenia, które planują ciążę i które wyczerpująco poinformowano o zagrożeniach związanych ze stosowaniem topiramatu w okresie ciąży.

- Niezależnie od wskazania topiramatu należy stosować u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki programu zapobiegania ciąży:
 - wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia,
 - poinformowanie o zagrożeniach związanych z leczeniem topiramatem i o konieczności stosowania wysoce skutecznej antykoncepcji w trakcie terapii,
 - co najmniej coroczna kontrola stosowanego leczenia z wypełnieniem formularza świadomości zagrożeń.

W celu upewnienia się, że zastosowano odpowiednie środki, pacjentki i lekarze przepisujący przejrzą wspomniany formularz na początku leczenia i przy każdej corocznej kontroli, oraz jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę lub jest w ciąży. Należy się upewnić, że pacjentkę w pełni poinformowano o zagrożeniach i stosowanych środkach oraz że pacjentka je zrozumiała.

- Leczenie pacjentek zdolnych do posiadania potomstwa topiramatem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu padaczki lub migreny. Leczenie topiramatem/fenterminą powinno być prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w kontroli masy ciała. Należy rozważyć inne możliwości leczenia, a konieczność stosowania leczenia należy weryfikować przy udziale pacjentki co najmniej raz w roku. Trwające leczenie należy weryfikować w celu zapewnienia stosowania opisanych powyżej środków.

W odpowiednim czasie pracownikom opieki zdrowotnej przepisującym, wydającym lub podającym lek przekazany zostanie bezpośredni komunikat (DHPC). Zostanie on także opublikowany na [specjalnej podstronie](#) witryny internetowej EMA.

Więcej informacji o leku

Topiramate jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami w zapobieganiu napadom padaczkowym. Lek stosuje się też w zapobieganiu migrenowym bólom głowy oraz — w niektórych państwach UE — w redukcji masy ciała w postaci preparatu złożonego o stałej dawce, zawierającego fenterminę.

Topiramate jest dostępny w UE pod różnymi nazwami handlowymi, w tym Topamax, Topimax, Epitamax, i jako kilka leków generycznych. W niektórych państwach UE topiramate jest dostępny w skojarzeniu z fenterminą w postaci produktu Qsiva.

Więcej informacji o procedurze

Procedurę oceny topiramatu wszczęto na wniosek francuskiego urzędu ds. leków zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#). Jest to związane z oceną sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania, która rozpoczęła się w [lipcu 2022 r.](#) i zakończyła we wrześniu 2022 r.

Przeprowadził ją Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Ponieważ leki zawierające topiramate są dopuszczane do obrotu w procedurze krajowej, zalecenia PRAC zostały przesłane do Grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh). CMDh to organ reprezentujący państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jest on odpowiedzialny za harmonizację

standardów bezpieczeństwa stosowania leków dopuszczonych do obrotu w procedurach krajowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko CMDh zostało przyjęte w drodze konsensusu, środki będą wdrażane bezpośrednio przez państwa członkowskie, w których wspomniane leki dopuszczono do obrotu.