



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. oktober 2023
EMA/455917/2023

Novi ukrepi za preprečevanje izpostavljenosti topiramatu med nosečnostjo

Dodatne omejitve glede uporabe; vzpostavitev programa za preprečevanje nosečnosti

Skupina CMDh¹ je 11. oktobra 2023 potrdila nove ukrepe, ki jih je septembra priporočil Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila, da se prepreči izpostavljenost otrok zdravilom, ki vsebujejo topiramat, v maternici, saj lahko ta povečajo tveganje za nevrorazvojne motnje po izpostavljenosti topiramatu med nosečnostjo. Za topiramat je že znano, da povzroča resne prirojene okvare, če se uporablja med nosečnostjo.

Zdravila, ki vsebujejo topiramat, se v Evropski uniji (EU) uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje migrene. V nekaterih državah EU se ta zdravila uporabljajo tudi v kombinaciji s fenterminom za zmanjšanje telesne mase. Trenutno se topiramat ne sme uporabljati za preprečevanje migrene ali uravnavanje telesne mase med nosečnostjo, bolnice, ki bi lahko zanosile, pa morajo med uporabo topiramata uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Pri bolnicah, ki topiramat uporabljajo za zdravljenje epilepsije, se zdravilo med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni na voljo nobenega drugega ustreznega zdravljenja.

Skupina CMDh se je strinjala tudi z dodatnimi ukrepi v obliki programa za preprečevanje nosečnosti, da bi se preprečila izpostavljenost otrok topiramatu v maternici. S temi ukrepi se bo vse ženske v rodni dobi obvestilo o tveganjih jemanja topiramata med nosečnostjo in o tem, da se je treba med jemanjem topiramata izogibati zanositvi.

Zdravstveni delavci morajo zagotoviti, da se vse bolnice, ki bi lahko zanosile, v celoti zavedajo tveganj jemanja topiramata med nosečnostjo. Razmisliti je treba o drugih možnostih zdravljenja, potrebo po zdravljenju s topiramatom pa je treba ponovno oceniti vsaj enkrat na leto.

Informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo topiramat, bodo posodobljene, da se dodatno poudarijo tveganja in ukrepi, ki jih je treba sprejeti. Bolnice in zdravstveni delavci bodo prejeli izobraževalno gradivo o tveganjih za uporabo topiramata med nosečnostjo, vsaki embalaži zdravila pa bo priložena tudi kartica za bolnika. Na zunanjo ovojnino zdravila bo dodano tudi vidno opozorilo.

¹Skupina CMDh je regulativni organ za zdravila, ki zastopa države članice Evropske unije (EU), Islandijo, Lihtenštajn in Norveško.



Ti ukrepi sledijo pregledu razpoložljivih podatkov, ki ga je opravil odbor PRAC, vključno s tremi nedavnimi opazovalnimi študijami^{2,3,4}. V dveh od teh študij, v katerih so večinoma uporabili iste nabore podatkov, je bilo dokazano, da imajo lahko otroci, ki so se rodili materam z epilepsijo in so bili izpostavljeni topiramatu v maternici, dvakrat do trikrat večje tveganje za nevrorazvojne motnje, zlasti motnje avtističnega spektra, intelektualno oviranost ali motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD), v primerjavi z otroki, ki so se rodili materam z epilepsijo, ki ne jemljejo zdravil proti epilepsiji. Tretja študija ni pokazala povečanega tveganja za te izide pri otrocih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene topiramatu, v primerjavi z otroki, rojenim ženskam z epilepsijo, ki ne jemljejo zdravil proti epilepsiji.

Odbor PRAC je v svojem pregledu potrdil znano povečano tveganje za prirojene okvare in zavrtlo rast nerojenega otroka, če matere med nosečnostjo prejemajo topiramat. Prirojene okvare se pojavijo pri 4 do 9 od 100 otrok, rojenih ženskam, ki so med nosečnostjo jemale topiramat, v primerjavi z 1 do 3 od 100 otrok, rojenih ženskam, ki tega zdraviljenja ne jemljejo. Poleg tega je bilo približno 18 od 100 otrok manjše rasti in so tehtali manj, kot je bilo pričakovano ob rojstvu, če so matere med nosečnostjo jemale topiramat, v primerjavi s 5 od 100 otrok, ki so se rodili materam brez epilepsije in niso jemale zdravil proti epilepsiji.

Med pregledom se je odbor PRAC posvetoval tudi s skupino strokovnjakov, predstavniki bolnikov in zdravniki specialiti.

Podjetja, ki tržijo topiramat, morajo izvesti študijo o uporabi zdravila ter raziskave med zdravstvenimi delavci in bolniki, da bi ocenile učinkovitost novih ukrepov.

Potem ko je skupina CMDh sprejela priporočila odbora PRAC, bodo ti ukrepi zdaj izvedeni v vseh državah članicah, v katerih so odobrena zdravila, ki vsebujejo topiramat.

Informacije za bolnike

- Izpostavljenost topiramatu v maternici lahko povzroči prirojene okvare pri otrocih, izpostavljeni novorojenčki pa so lahko manjše rasti in tehtajo manj, kot je bilo pričakovano ob rojstvu. Izpostavljenost topiramatu v maternici lahko tudi poveča tveganje za težave z razvojem delovanja možganov, kot so motnje avtističnega spektra, intelektualna oviranost ali motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD).
- Če ste noseči ali bi lahko zanosili, obstajajo pomembne omejitve glede uporabe topiramata:
 - če ste noseči, topiramata ne smete uporabljati za preprečevanje migrene in uravnavanje telesne mase. Če bi lahko zanosili, topiramata ne smete uporabljati za ta namena, razen če uporabljate zelo učinkovito kontracepcijo;

²Björk M, ZOEGA H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to antiseizure Medication with Risk of Autism and Intellectual Disability (Povezava med prenatalno izpostavljenostjo zdravilom proti epilepsiji ter tveganjem za pojav avtizma in intelektualne oviranosti). JAMA Neurol. 1. julij 2022;79(7):672–681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

³Dreier JW, Björk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders (Prenatalna izpostavljenost zdravilom proti epilepsiji in pojavnost psihiatričnih motenj, ki se začnejo v otroštvu in adolescenci). JAMA Neurol. 1. julij 2023; 80(6):568–577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

⁴Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children (Topiramat med nosečnostjo in tveganje za pojav nevrorazvojnih motenj pri otrocih). V: POVZETKI KONFERENCE ICPE 2022, 38. mednarodna konferenca o farmakoepidemiologiji in terapevtskem obvladovanju tveganj (ICPE), København, Danska, 26.–28. avgust 2022. Pharmaeconomol Drug Saf, 2022; 31. dodatek 2:3–678, povzetek 47

- če imate epilepsijo, topiramata ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če ne obstajajo druga zdravila, s katerimi bi lahko zadostno nadzorovali epileptične napade;
- če imate epilepsijo in bi lahko zanosili, topiramata ne smete uporabljati, razen če uporabljate zelo učinkovito kontracepcijo. Če nameravate zanositi in je topiramat edino zdravilo, s katerim bi lahko zadostno nadzorovali epileptične napade, se obrnite na zdravnika, ki vas bo obvestil o tveganjih jemanja topiramata med nosečnostjo in o tveganjih epileptičnih napadov med nosečnostjo.
- Če ste bolnica in bi lahko zanosili, vas bo zdravnik ustrezno informiral, da boste razumeli tveganja jemanja topiramata med nosečnostjo. Informacije boste prejeli pred začetkom jemanja topiramata in vsaj enkrat na leto med zdravljenjem.
- Če bi lahko zanosili, morate med jemanjem topiramata vedno uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Posvetujte se z zdravnikom o tem, katera kontracepcijska metoda je primerna za vas, medtem ko jemljete topiramat.
- Če nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom. Ne prenehajte uporabljati učinkovitega kontracepcijskega sredstva, dokler se z zdravnikom ne pogovorite o drugih oblikah zdravljenja. Če jemljete topiramat za preprečevanje epilepsije, zdravila ne smete prenehati jemati, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, saj bi to lahko škodovalo vam ali nerojenemu otroku.
- Če zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči, o tem nemudoma obvestite zdravnika.
- Če imate kakršna koli vprašanja ali pomisleke, se posvetujte z zdravnikom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Znano je, da lahko topiramat povzroči večje prirojene motnje in omejitve rasti plodu, če se uporablja med nosečnostjo. Najnovejši podatki kažejo tudi na morebitno povečano tveganje za nevrorazvojne motnje po uporabi topiramata med nosečnostjo.
- Pri preprečevanju migrene in zdravljenju za uravnavanje telesne teže je topiramat med nosečnostjo kontraindiciran. Uporabo topiramata je treba prekiniti, če bolnica zanosí ali načrtuje zanositev. Bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem s topiramatom in še najmanj štiri tedne po njegovi prekinitvi uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo.
- Pri zdravljenju epilepsije je topiramat med nosečnostjo kontraindiciran, razen če ni druge ustrezne možnosti zdravljenja. Topiramat je kontraindiciran tudi pri ženskah v rodni dobi z epilepsijo, ki ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcije. Edina izjema so ženske, za katere ni drugih ustreznih možnosti zdravljenja, vendar nosečnost načrtujejo, in ki so bile v celoti seznanjene s tveganji jemanja topiramata med nosečnostjo.
- Ne glede na indikacijo se lahko topiramat pri ženskah v rodni dobi uporablja le, če so izpolnjeni naslednji pogoji programa za preprečevanje nosečnosti:
 - test za ugotavljanje nosečnosti pred začetkom zdravljenja;
 - svetovanje o tveganjih zdravljenja s topiramatom in nujnosti uporabe zelo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem;
 - pregled potekajočega zdravljenja vsaj enkrat letno in izpolnitev obrazca glede ozaveščanja o tveganjih.
 Za potrditev, da so bili sprejeti ustrezni ukrepi, bodo bolniki in zdravniki, ki predpisujejo

zdravilo, ta obrazec izpolnili na začetku zdravljenja in ob vsakem letnem pregledu ter v primeru, če bolnica načrtuje nosečnost ali je zanosila. Zagotoviti je treba, da je bolnica v celoti obveščena ter razume tveganja in ukrepe, ki jih je treba sprejeti.

- Zdravljenje s topiramatom pri bolnicah v rodni dobi mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem epilepsije ali migrene. Zdravljenje s topiramatom/fenterminom mora obravnavati zdravnik, ki ima izkušnje z uravnavanjem telesne teže. Razmisliti je treba o drugih možnostih zdravljenja, potrebo po zdravljenju pa je treba vsaj enkrat na leto ponovno oceniti skupaj z bolnico. Potekajoče zdravljenje je treba ponovno oceniti in potrditi, da so bili sprejeti zgoraj navedeni ukrepi.

Zdravstvenim delavcem, ki predpisujejo, izdajajo ali dajejo zdravilo, bo pravočasno poslano neposredno obvestilo (DHPC). Obvestilo bo objavljeno tudi na [posebni strani](#) na spletišču agencije EMA.

Več o zdravilu

Topiramat se uporablja samostojno ali skupaj z drugimi zdravili za preprečevanje epileptičnih napadov. Zdravilo se uporablja tudi za preprečevanje migrenskih glavobolov in v nekaterih državah EU za zmanjšanje telesne mase v kombinaciji s fiksnimi odmerki fentermina.

Topiramat je v EU na voljo pod različnimi tržnimi imeni, vključno z imeni Topamax, Topimax, Epitamax, in kot številna generična zdravila. V nekaterih državah EU je topiramat v kombinaciji s fenterminom na voljo kot zdravilo Qsiva.

Več o postopku

Pregled topiramata se je začel na zahtevo francoske agencije za zdravila v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#). To je povezano s pregledom varnostnih signalov, ki se je začel [julija 2022](#) in končal septembra 2022.

Pregled je opravil Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj o zdravilih za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Ker so vsa zdravila, ki vsebujejo topiramat, odobrena po nacionalnem postopku, so bila priporočila odbora PRAC poslana Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh). Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU ter Islandijo, Lihtenštajn in Norveško. Odgovorna je za zagotavljanje enotnih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.

Ker je bilo stališče skupine CMDh sprejeto soglasno, bodo ukrepe neposredno izvajale države članice, v katerih so ta zdravila odobrena.