



Podgorica, 08.11.2023.

Pismo zdravstvenim radnicima o novim ograničenjima u cilju sprječavanja izlaganja tokom trudnoće lijekovima koji sadrže topiramata

Poštovani,

Kompanija Glosarij d.o.o. u svojstvu uvoznika lijeka Tiramata (topiramata) film tablete 60x50mg i 60x100mg u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) želi Vas informisati o implementaciji programa prevencije trudnoće za lijekove koji sadrže topiramata:

Sažetak

- Ako se primjenjuje tokom trudnoće, topiramata može uzrokovati velike kongenitalne malformacije i ograničenje fetalnog rasta. Nedavni podaci takođe 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 tokom trudnoće.
- Nove kontraindikacije odnose se na liječenje epilepsije:
 - tokom trudnoće, osim ako ne postoji druga odgovarajuća zamjenska terapija;
 - kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoefikasnu kontracepciju. Jedini izuzetak su žene za koje ne postoji odgovarajuća alternativna terapija i koje planiraju trudnoću, te su u potpunosti informisane o rizicima primjene topiramata tokom trudnoće.
- Topiramata je već od ranije kontraindikovana za prevenciju migrene u trudnoći i kod žena reproduktivne dobi, koje ne koriste visokoefikasnu kontracepciju.
- Liječenje djevojčica i žena reproduktivne dobi mora započeti te ga mora nadzirati ljekar s iskustvom u liječenju epilepsije ili migrene. Potrebu za liječenjem potrebno je ponovo procijeniti, najmanje jednom godišnje.
- Zbog potencijalne interakcije, ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive je takođe potrebno savjetovati korišćenje i mehaničkih metoda kontracepcije.
- Kod žena reproduktivne dobi koje trenutno primjenjuju topiramata potrebno je ponovo procijeniti terapiju kako bi se provjerilo pridržavaju li se programa prevencije trudnoće.
-

Dodatne informacije

Topiramata je indikovana:

- kao monoterapija kod odraslih pacijenata, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadima sa ili bez sekundarno generalizovanih napada, kao i kod primarno generalizovanih toničko-kloničkih napada.

- kao dodatni lijek u liječenju djece od 2 godine i starije, adolescenata i odraslih pacijenata s parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije, kao i kod primarno generalizovanih toničko-kloničkih napada i za liječenje napada vezanih za Lennox-Gastaut sindrom.
- u prevenciji migrenskih glavobolja kod odraslih pacijenata nakon pažljive procjene mogućih drugih načina liječenja. Topiramata nije namijenjen za akutno liječenje.

Podaci iz dvije opservacione studije zasnovane na populacionom registru, koje su u velikoj mjeri koristile 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 kod gotovo 300 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramatu *in utero*, u poređenju s djecom majki s epilepsijom koja nijesu bila izložena antiepilepticima.^{1,2}

Treća opservaciona kohortna studija iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) nije pokazala povećanu kumulativnu incidenciju navedenih ishoda do 8. godine života djeteta kod otprilike 1000 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramatu *in utero*, u poređenju s djecom majki s epilepsijom koja nijesu bila izložena antiepilepticima.³

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

- Novorođenčad izložena topiramatu u monoterapiji *in utero* imaju približno 3 puta povećan rizik od velikih kongenitalnih malformacija, uključujući rascjep usne/nepca, hipospadije i anomalija koje uključuju druge organske sisteme, u poređenju s referentnom grupom 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 grupi) do 9,5% (3% u referentnoj grupi).⁴
- Podaci iz registara trudnoće ukazali su na veću prevalenciju niske porođajne mase (< 2,500 grama) i novorođenčadi koja su premala za gestacijsko doba (engl. *small for gestational age*, SGA; definisano kao tjelesna masa pri porođaju ispod 10. percentila prilagođeno njihovom gestacijskom dobu, stratificirano prema polu) kod monoterapije topiramatom. Prema sjevernoameričkom registru trudnoće uz antiepileptike (engl. *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*), rizik od premale novorođenčadi za gestacijsko doba kod žena koje su primjenjivale topiramata bio je 18%, u poređenju s 5% premale novorođenčadi kod žena bez epilepsije, koje nijesu uzimale antiepileptike.⁵

Kod 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

Kod djevojčica i žena reproduktivne dobi:

- Liječenje topiramatom treba da započne i nadgleda ljekar s iskustvom u liječenju epilepsije ili migrene.
- Potrebno je razmotriti druge odgovarajuće zamjenske terapije.
- Potrebu za liječenjem topiramatom potrebno je ponovo procijeniti najmanje jednom godišnje.

Kod žena reproduktivne dobi:

- Topiramata je kontraindikovano za prevenciju migrene:
 - u trudnoći
 - kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoefikasnu kontracepciju.
- Topiramata je kontraindikovano za epilepsiju:
 - u trudnoći, osim ako ne postoji druga odgovarajuća terapija
 - kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoefikasnu kontracepciju. Jedini izuzetak su žene za koje ne postoji odgovarajuća alternativna terapija i koje planiraju trudnoću pa su u potpunosti informisane o rizicima primjene topiramata tokom trudnoće.
- Prije započinjanja terapije potrebno je sprovesti testiranje na trudnoću.
- Pacijentkinja mora biti u potpunosti informisana i mora razumjeti potencijalne rizike vezane za primjenu topiramata tokom trudnoće. To uključuje potrebu za savjetovanjem s ljekarom specijalistom ako žena planira trudnoću, kao i potrebu da odmah obavijesti ljekara specijalistu u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću.
- Tokom liječenja i još najmanje 4 nedjelje nakon prestanka liječenja potrebno je koristiti najmanje jednu visokoefikasnu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dvije komplementarne metode kontracepcije, uključujući mehaničke metode. Ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive potrebno je takođe savjetovati dodavanje mehaničke metode kontracepcije.
- Ako žena planira trudnoću, potrebno je nastojati ostvariti prelazak na odgovarajuću zamjensku terapiju u liječenju epilepsije ili migrene prije prestanka korišćenja kontracepcije. Kod liječenja epilepsije, žena se takođe mora informisati o rizicima nekontrolisane epilepsije na trudnoću.
- Ako žena zatrudni tokom primjene topiramata, potrebno ju je odmah uputiti ljekaru specijalisti kako bi se ponovo procijenila postojeća terapija topiramatom i razmotrile druge odgovarajuće zamjenske terapije, kao i zbog pažljivog antenatalnog praćenja i savjetovanja.
- Ako žena zatrudni tokom primjene topiramata za prevenciju migrene, liječenje je potrebno odmah prekinuti. Ženu je potrebno odmah uputiti ljekaru specijalisti radi pažljivog antenatalnog praćenja i savjetovanja.

Kod djevojčica:

- Ljekari koji propisuju lijek moraju osigurati da roditelji ili staratelji djevojčica koje primjenjuju topiramata razumiju potrebu za obraćanjem ljekaru specijalisti nakon što djevojčica dobije prvu menstruaciju (menarhu).
- Tada je potrebno da pacijentkinja i roditelji ili staratelji dobiju sveobuhvatne informacije o rizicima vezanim za izloženost topiramatu *in utero* i potrebi korišćenja visokoefikasne kontracepcije.

Edukativni materijali

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i pacijentkinjama u izbjegavanju izloženosti topiramatu tokom trudnoće i kako bi se pružile informacije o rizicima primjene topiramata tokom trudnoće, biće dostupni edukativni materijali koji uključuju:

- vodič za zdravstvene radnike uključene u staranje o djevojčicama i ženama reproduktivne dobi koje primjenjuju topiramatom, uključujući obrazac svjesnosti o riziku, koji se mora koristiti na početku liječenja i prilikom svake godišnje procjene liječenja topiramatom od strane nadležnog ljekara
- vodič za pacijentkinje koji je potrebno osigurati svim djevojčicama ili njihovim roditeljima ili starateljima i ženama reproduktivne dobi koje primjenjuju topiramatom
- karticu za pacijentkinju (smještenu unutar ili pričvršćenu na spoljašnje pakovanje lijeka), kako bi bila dostupna pacijentkinji svaki put kada joj se izda lijek.

Tekstualno upozorenje o teratogenom riziku biće uvršteno na spoljašnje pakovanje svih lijekova koji sadrže topiramatom.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Tiramatom (topiramatom) prijavite CInMED pomoću odgovarajućeg obrasca, koji možete preuzeti sa web portala (www.cinmed.me), i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom (ili lično) na adresu:

Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bul. Ivana Crnojevića 64a
81000 Podgorica

Telefonom:

+382 (20) 310 280
+382 (20) 310 281
+382 (20) 310 580

Faksom:

+382 (20) 310 581

Elektronskom poštom na adresu:

nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnja na neželjeno dejstvo lijeka može se prijaviti CInMED i preko forme za online prijavu kojoj možete pristupiti klikom ili skeniranjem QR koda ispod.




Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i putem **IS zdravstvene zaštite** (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavu neželjenih dejstava), ili putem **aplikacije za online prijavu**, kojoj se pristupa preko portala CInMED (www.cinmed.me).

Podsjećamo da je potrebno navesti zaštićeno ime lijeka i serije primijenjenog lijeka u prijavi sumnje na neželjeno dejstvo

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Tiramat možete da prijavite i uvozniku lijeka.

Kontakt podaci uvoznika:

Uvoznik	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/fax
Glosarij d.o.o. 	Tiramat	PV@glosarij.me	T: +382 20 642 495 F: +382 20 642 496

Reference

¹Bjork 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, Bjork 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.

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

⁵**Hernandez-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. PMI:28856694.

S poštovanjem,



Odgovorno lice za farmakovigilanca

