

2023 m. spalio 31 d.

## **Topiramatas: nauji apribojimai siekiant išvengti ekspozicijos nėštumo metu**

Gerbiamas sveikatos priežiūros specialiste,

Siunčiame šį laišką suderinę su Europos vaistų agentūra (EVA) ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos siekiant Jus informuoti **apie nėštumo prevencijos programos skiriant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra topiramato, įgyvendinimą.**

### **Santrauka**

- **Vartojant nėštumo metu, topiramatas gali sukelti didžiųjų apsigimimų ir vaisiaus augimo sulėtėjimą. Naujausi duomenys taip pat rodo, kad nėštumo metu vartojant topiramato, gali padidėti neurologinio vystymosi sutrikimų (NVS), įskaitant autizmo spektro sutrikimus, protinį atsilikimą bei dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimą (DTHS), rizika.**
- **Vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra vien topiramato, yra taikomos naujos kontraindikacijos epilepsijos gydymui:**
  - **draudžiama vartoti nėštumo metu, nebent nėra kito tinkamo gydymo;**
  - **vaisingoms moterims, nenaudojančioms labai veiksmingos kontracepcijos. Vienintelė išimtis yra planuojančios pastoti moterys, kurioms nėra tinkamo alternatyvaus gydymo ir kurios yra išsamiai informuotos apie topiramato vartojimo nėštumo metu riziką.**
- **Topiramatą, skiriamą migrenos profilaktikai, jau dabar yra draudžiama vartoti nėščioms ir galinčioms pastoti moterims, nenaudojančioms labai veiksmingos kontracepcijos.**
- **Mergaičių ir vaisingų moterų gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis epilepsijos ar migrenos gydymo patirties. Mažiausiai kartą per metus reikia iš naujo įvertinti gydymo reikalingumą.**
- **Dėl galimos sąveikos moterims, vartojančioms sisteminę hormoninę kontracepciją, reikia patarti taip pat naudoti ir barjerinį metodą.**
- **Vaisingoms moterims, dabar vartojančioms topiramatą, reikia iš naujo įvertinti gydymą, siekiant patvirtinti, kad yra laikomasi nėštumo prevencijos programos nuostatų.**

## Susirūpinimą dėl saugumo kelianti informacija

Topiramatas yra skirtas:

- Suaugusiųjų, paauglių ir vyresnių kaip 6 metų vaikų, kuriems pasireiškia daliniai (židiniai) priepuoliai su antrine generalizacija ar be jos arba pasireiškia pirminiai generalizuoti toniniai kloniniai priepuoliai, monoterapijai.
- 2 metų ir vyresnių vaikų, paauglių ir suaugusiųjų, kuriems pasireiškia daliniai (židiniai) priepuoliai su antrine generalizacija ar be jos arba pasireiškia pirminiai generalizuoti toniniai kloniniai priepuoliai ar priepuoliai, susiję su Lenokso-Gasto (*Lennox-Gastaut*) sindromu, papildomam gydymui.
- Suaugusiųjų migrenos galvos skausmo profilaktikai po atidaus kitų gydymo galimybių įvertinimo. Topiramatas neskirtinas ūminei būklei gydyti.

Dviejų stebimųjų gyventojų registro tyrimų (1,2) duomenys, paimti daugiausiai iš to paties Šiaurės šalių duomenų rinkinio, rodo, kad tarp maždaug 300 vaikų, kurių motinos sirgo epilepsija ir kūdikiai patyrė topiramato ekspoziciją *in utero*, lyginant su epilepsija sergančių motinų vaikais, kurie nepatyrė vaistinių preparatų nuo epilepsijos ekspozicijos, autizmo spektro sutrikimų, protinio atsilikimo ar dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimo (DTHS) pasireiškimas gali būti 2–3 kartus didesnis.

Trečiasis stebimasis JAV atliktas grupių tyrimas (3) neparodė kumuliacinio šių išeičių dažnio padidėjimo iki 8-ųjų gyvenimo metų maždaug 1000 vaikų, kurių motinos sirgo epilepsija ir nėštumo metu vartojo topiramatą, lyginant su vaikais tų motinų, kurios sirgo epilepsija, bet nevartojo vaistų nuo epilepsijos nėštumo metu.

Jau gerai žinoma, kad nėštumo metu vartojamas topiramatas gali sukelti didžiųjų apsigimimų ir vaisiaus augimo sulėtėjimą:

- Kūdikiams, kurie patyrė topiramato monoterapijos ekspoziciją *in utero*, yra apytiksliai 3 kartus padidėjusi didžiųjų apsigimimų, įskaitant lūpos ar gomurio nesuaugimą, hipospadijas, įvairių organų sistemų anomalijas, rizika, lyginant su palyginamąja grupe, kurie nepatyrė vaistinių preparatų nuo epilepsijos ekspozicijos. Absoliuti didžiųjų apsigimimų rizika esant topiramato ekspozicijai buvo intervale nuo 4,3 % (1,4 % palyginamojoje grupėje) iki 9,5 % (3 % palyginamojoje grupėje) (4).
- Nėštumo registrų duomenys rodo didesnį mažesnio gimimo svorio (< 2 500 gramų) ir gimusių mažesnių nei turėtų būti pagal nėštumo trukmę kūdikių (MPNT; apibūdinama mažesne už 10-ąją procentilę naujagimio kūno masę, rodmenį koreguojant pagal nėštumo trukmę ir duomenis stratifikuojant pagal lytį) paplitimą, kai motinos vartojo topiramato monoterapiją. Šiaurės Amerikos vaistų nuo epilepsijos nėštumo registre MPNT rizika vaikams tų motinų, kurios vartojo topiramatą, buvo 18 %, lyginant su 5 % rizika vaikams motinų, kurios nevartojo vaistinių preparatų nuo epilepsijos (5).

Vaisingoms moterims, dabar vartojančioms topiramatą, reikia iš naujo įvertinti gydymą, siekiant patvirtinti, kad laikomasi nėštumo prevencijos programos nuostatų (aprašytų toliau).

## **Pagrindiniai nėštumo prevencijos programos aspektai**

### Mergaitėms ir vaisingoms moterims:

- Gydytą topiramatu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis epilepsijos ar migrenos gydymo patirties.
- Turi būti apsvarstytos alternatyvaus gydymo galimybės.
- Gydymo topiramatu reikalingumą šioms populiacijoms reikia iš naujo įvertinti bent kartą per metus.

### Vaisingoms moterims:

- Topiramatą, skiriamą migrenos profilaktikai, draudžiama vartoti:
  - nėštumo metu,
  - vaisingoms moterims, nenaudojančioms labai veiksmingos kontracepcijos.
- Topiramatą, skirtą epilepsijai gydyti, draudžiama vartoti:
  - nėštumo metu, nebent nėra tinkamo alternatyvaus gydymo,
  - vaisingoms moterims, nenaudojančioms labai veiksmingos kontracepcijos. Vienintelė išimtis yra planuojančios pastoti moterys, kurioms nėra tinkamo alternatyvaus gydymo ir kurios yra išsamiai informuotos apie topiramato vartojimo nėštumo metu riziką.
- Prieš pradėdant gydymą reikia atlikti nėštumo tyrimą.
- Pacientė turi būti išsamiai informuota ir suprasti galimą su topiramato vartojimu nėštumo metu susijusią riziką. Tai apima ir specialisto konsultacijos poreikį, jei moteris planuoja pastoti, ir neatidėliotiną specialisto konsultaciją, jei pacientė pastoja ar mano, kad gali būti nėščia.
- Gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites nutraukus gydymą reikia naudoti mažiausiai vieną labai veiksmingą kontracepcijos metodą (tokį, kaip gimdos spiralė) ar dvi papildančias kontracepcijos formas, įskaitant barjerinį metodą. Moterims, vartojančioms sisteminę hormoninę kontracepciją, reikia patarti taip pat naudoti barjerinį metodą.
- Jei moteris planuoja pastoti, prieš nutraukiant kontracepcijos naudojimą, reikia pasistengti pakeisti gydymą tinkamu alternatyviu vaistiniu preparatu epilepsijai ar migrenai gydyti, o gydymą topiramatu reikia nutraukti. Gydant epilepsiją moteris taip pat reikia informuoti apie nekontroliuojamos epilepsijos riziką nėštumui.
- Jei epilepsija serganti ir topiramatu gydoma moteris pastoja, ją reikia nedelsiant nukreipti specialisto konsultacijai, kad jis iš naujo įvertintų gydymą topiramatu ir apsvarstytų kitas gydymo galimybes, taip pat kad atidžiai stebėtų pacientę iki gimdymo ir ją konsultuotų.
- Jei pastoja moteris, kuri topiramatu yra gydoma migrenos profilaktikai, reikia nedelsiant nutraukti gydymą. Moterį reikia nukreipti specialisto konsultacijai, kad atidžiai stebėtų pacientę iki gimdymo ir ją konsultuotų.

### Mergaitėms (tik epilepsijos atveju):

- Vaistinį preparatą išrašantis specialistas turi užtikrinti, kad topiramatą vartojančios mergaitės tėvai / globėjai supranta, jog jie turi susisiekti su specialistu, kai mergaitei prasidės menstruacijos.
- Tuomet pacientei ir jos tėvams / globėjams turi būti suteikta išsami informacija apie topiramato ekspozicijos *in utero* keliamą riziką ir poreikį naudoti labai veiksmingą kontracepciją.

## Mokomoji medžiaga

Siekiant padėti sveikatos priežiūros specialistams ir pacientėms išvengti topiramato vartojimo nėštumo metu bei suteikti informacijos apie topiramato vartojimo nėštumo metu keliamą riziką, bus pateikta toliau išvardyta mokomoji medžiaga:

- Vadovas sveikatos priežiūros specialistams, dalyvaujantiems mergaičių ir vaisingų moterų, vartojančių topiramatą, sveikatos priežiūroje, įskaitant rizikos supratimo formą, kuri turi būti naudojama gydančio gydytojo pradedant gydymą ir kasmetinės gydymo topiramatu peržiūros metu.
- Vadovas topiramatą vartojančiai pacientei, kuris turi būti išduodamas visoms mergaitėms ar jų tėvams / globėjams bei vaisingoms moterims.
- Paciento kortelė (įdėta į išorinę pakuotę ar pridėta prie išorinės pakuotės), kad pacientas ją gautų kaskart, kai jam išduodamas vaistinis preparatas.

Ant visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra topiramato, išorinių pakuočių bus pridėtas įspėjamasis užrašas, įspėjantis apie teratogeniškumo riziką.

## Kvietimas pranešti

Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (ĮNR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)).

## Kompanijos kontaktiniai duomenys

Jeigu turite klausimų ar Jums reikia papildomos informacijos, kreipkitės į:

- UAB "JOHNSON & JOHNSON" - telefonu: +370 5 278 68 88 arba el. paštu: [lt@its.jnj.com](mailto:lt@its.jnj.com), arba
- ACCORD HEALTHCARE – telefonu: +370 5 243 0444 arba el. paštu: [lithuania@accord-healthcare.com](mailto:lithuania@accord-healthcare.com), arba
- SIA ELVIM - telefonu: +371 67408857 arba el. paštu: [agata.petkevica@elvim.lv](mailto:agata.petkevica@elvim.lv), arba
- UAB „ORION PHARMA“ - telefonu: +370 5 2769 499 arba el. paštu: [info@orionpharma.lt](mailto:info@orionpharma.lt).

Pagarbiai

Laura Serapinienė  
Medicinos reikalų vadovė CNS  
UAB "JOHNSON & JOHNSON"



Agata Petkeviča  
SIA „ELVIM“ kvalifikuotas asmuo, atsakingas už  
farmakologinį budrumą



Marijus Lapėnas  
Accord Healthcare AB Lietuvos filialo  
direktorius



Vaida Kuncaitienė  
Baltijos šalių vadovė  
Orion Corporation



## Šaltiniai

<sup>1</sup>**Björk** M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. Published online May 31, 2022.

doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

<sup>2</sup>**Dreier** JW, Björk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*. Published online April 17, 2023. doi:

10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. PMID: 37067807.

<sup>3</sup>**Hernandez-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.

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

<sup>5</sup>**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.