

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

1. 11. 2023

Topiramát: nová omezení k zabránění expozici během těhotenství

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

tento dopis je rozeslán jménem držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících topiramát ve spolupráci s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv s cílem Vás informovat o implementaci **programu prevence početí pro léčivé přípravky obsahující topiramát**.

Souhrn

- **Topiramát může způsobit závažné kongenitální malformace a růstovou retardaci plodu, pokud je užíván během těhotenství. Aktuální údaje také naznačují možné zvýšené riziko neurovývojových poruch (NDD) včetně poruch autistického spektra, mentálního postižení a poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) po užívání topiramátu během těhotenství.**
- **Pro léčbu epilepsie platí nové kontraindikace:**
 - **v těhotenství, pokud existuje jiná vhodná alternativní léčba;**
 - **u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci. Jedinou výjimku tvoří žena, pro kterou neexistuje vhodná alternativní léčba, ale která těhotenství plánuje a která je informována o všech rizicích užívání topiramátu během těhotenství.**
- **Topiramát je již kontraindikován pro profylaxi migrény v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci.**
- **Léčba dívek a žen ve fertilním věku má být zahájena a sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou epilepsie nebo migrény (u dospělých). Nejméně jednou ročně má být přehodnocena potřeba léčby.**
- **Vzhledem k možné interakci má být ženám a dívkám používajícím systémovou hormonální antikoncepci doporučeno, aby také používaly bariérovou metodu.**
- **U žen ve fertilním věku, které již topiramát užívají, musí být léčba přehodnocena, aby se potvrdilo, že jsou splněny podmínky programu prevence početí.**

Odůvodnění bezpečnostního rizika

Topiramát je indikován:

- jako monoterapie u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let věku s parciálními epileptickými záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní a s primárními generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty.
- jako doplňková terapie dětí od 2 let věku, dospívajících a dospělých s parciálními epileptickými záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní nebo s primárními generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty a k léčbě záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem.
- po důkladném zvážení jiných možných léčebných postupů určen k profylaxi migrenózních bolestí hlavy u dospělých. Topiramát není určen k akutní léčbě.

Údaje ze dvou observačních studií populačních registrů (1, 2) provedených převážně na stejném souboru dat ze severských zemích naznačují, že u téměř 300 dětí matek s epilepsií vystavených topiramátu in utero může být 2 až 3krát vyšší prevalence poruch autistického spektra, mentálního postižení nebo poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) ve srovnání s dětmi matek s epilepsií, které nebyly vystaveny žádnému antiepileptiku.

Třetí observační kohortová studie (3) z USA neprokázala zvýšenou kumulativní incidenci těchto výsledků do 8 let věku u přibližně 1 000 dětí matek s epilepsií vystavených topiramátu in utero, ve srovnání s dětmi matek s epilepsií, které nebyly vystaveny žádnému antiepileptiku.

Je již dobře známo, že topiramát může způsobit závažné kongenitální malformace a růstovou retardaci plodu, pokud je užíván v těhotenství:

- Kojenci vystavení monoterapii topiramátem in utero mají přibližně 3krát vyšší riziko závažných kongenitálních malformací včetně rozštěpu rtu/patra, hypospadie a anomálií postihujících různé tělesné systémy v porovnání s referenční skupinou, která nebyla vystavena antiepileptikům. Absolutní rizika závažných kongenitálních malformací po expozici topiramátu byla hlášena v rozmezí 4,3 % (1,4 % v referenční skupině) až 9,5 % (3 % v referenční skupině) (4).
- Údaje z těhotenských registrů naznačovaly vyšší prevalenci nízké porodní hmotnosti (<2 500 gramů) a hypotrofie plodu vzhledem ke svému gestačnímu věku (SGA; definováno jako porodní hmotnost pod 10. percentilem v přepočtu podle gestačního věku, stratifikace dle pohlaví) při monoterapii topiramátem. V North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry bylo riziko SGA u dětí žen léčených topiramátem 18 % v porovnání s 5 % u dětí žen bez epilepsie, které nedostávaly antiepileptika (5).

U žen ve fertilním věku, které již topiramát užívají, musí být léčba přehodnocena, aby se potvrdilo, že jsou splněny podmínky programu prevence početí (popsáno níže).

Klíčové prvky programu prevence početí

U dívek a žen ve fertilním věku:

- Léčba topiramátem má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo migrény.
- Mají být zváženy alternativní terapeutické možnosti.
- U těchto populací má být nejméně jednou ročně přehodnocena potřeba léčby topiramátem.

U žen ve fertilním věku:

- Topiramát pro profylaxi migrény je kontraindikován:
 - v těhotenství,
 - u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci.
- Topiramát k léčbě epilepsie je kontraindikován:
 - v těhotenství, pokud existuje jiná vhodná alternativní léčba,
 - u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci. Jedinou výjimku tvoří žena, pro kterou neexistuje vhodná alternativní léčba, ale která těhotenství plánuje a která je informována o všech rizicích užívání topiramátu během těhotenství.
- Před zahájením léčby má být proveden těhotenský test.
- Pacientka musí být plně informována a musí rozumět možným rizikům souvisejícím s užíváním topiramátu v těhotenství. To zahrnuje potřebu konzultace s odborníkem, pokud žena plánuje těhotenství, a rychlého kontaktu s odborníkem, pokud otěhotní nebo si myslí, že by mohla být těhotná.
- Během léčby a alespoň 4 týdny po jejím ukončení je nutno používat nejméně jednu vysoce účinnou antikoncepční metodu (např. nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Ženy užívající systémovou hormonální antikoncepci mají být poučeny, aby používaly navíc také bariérovou metodu.
- Pokud žena plánuje otěhotnět, je třeba usilovat před vysazením antikoncepce o převedení na vhodnou alternativní léčbu epilepsie nebo migrény. Při léčbě epilepsie musí být žena informována také o rizicích nekontrolované epilepsie pro těhotenství.
- Pokud žena léčená topiramátem na epilepsii otěhotní, má být neprodleně odeslána ke specialistům, aby přehodnotili léčbu topiramátem a zvážili alternativní terapeutické možnosti, stejně jako pečlivé prenatální sledování a poradenství.
- Pokud žena léčená topiramátem k profylaxi migrény otěhotní, je nutno léčbu okamžitě ukončit. Žena má být odeslána ke specialistovi k pečlivému prenatálnímu sledování a poradenství.

U dívek (pouze pro epilepsii):

- Předepisující lékaři musí zajistit, aby rodiče/pečovatelé dívek užívajících topiramát chápali potřebu kontaktovat specialistu, jakmile má dívka menarche.
- V té době musí být pacientce a rodičům/pečovatelům poskytnuty veškeré informace o rizicích způsobených expozicí topiramátu in utero a o nutnosti používat vysoce účinnou antikoncepci.

Edukační materiály

Za účelem pomoci zdravotnickým pracovníkům a pacientkám vyhnout se expozici topiramátu během těhotenství a poskytnout informace o rizicích užívání topiramátu během těhotenství budou zavedeny edukační materiály zahrnující:

- příručku pro zdravotnické pracovníky poskytující péči dívkám a ženám ve fertilním věku užívajícím topiramát včetně formuláře s upozorněním na rizika, který musí ošetřující lékař použít {a podepsat} při zahájení léčby a při každém ročním přehodnocení léčby topiramátem,
- příručku pro pacientky, která musí být poskytnuta všem dívkám nebo jejich rodičům/pečovatelům a ženám ve fertilním věku užívajícím topiramát,
- kartu pacienta (vloženou do vnějšího obalu nebo k němu připojenou), aby byla pacientce poskytnuta vždy při výdeji léku.

Na vnější obal všech léčivých přípravků obsahujících topiramát bude přidáno textové upozornění na teratogenní riziko.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

Název přípravku	Držitel rozhodnutí o registraci	Název a adresa společnosti	Kontakt
Topamax	Janssen-Cilag s.r.o.	Janssen-Cilag s.r.o. Walterovo náměstí 329/1 158 00 Praha 5 - Jinonice	e-mail: infocz@its.inj.com tel: +420 227 012 227
Topiramát Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare s.r.o. Na Strži 2097/63 140 00 Praha 4	e-mail: czech-info@accord-healthcare.com Tel: +420 234 234 400
Topimark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. City Tower (3. podlaží) Hvězdova 1716/2b 140 00 Praha 4	e-mail: Czech.PVG@glenmarkpharma.com Tel: +420 227 629 511
Topiramát Mylan	Mylan Ireland Limited	Viatris CZ s.r.o. Evropská 2590/33C, 160 00 Praha 6	e-mail: czoffice@viatris.com Tel: +420 222 004 400
Topilex	G.L. Pharma GmbH	G.L. Pharma Czechia s.r.o. Pobřežní 46/249 186 00 Praha 8	e-mail: office@gl-pharma.cz Tel: +420 222 318 377

Topiramát Sandoz	SANDOZ s.r.o., Praha	SANDOZ s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Praha 4 – Nusle, 14000	e-mail: office.cz@sandoz.com tel.: +420 225 775 111
Topiramát Actavis	Actavis Group PTC ehf	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Sokolovská 651/136A 180 00 Praha 8	e-mail: vois@teva.cz Tel: +420 251 007 111

S pozdravem,

držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků s topiramátem.

Reference

- ¹**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.
- ²**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.
- ³**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.
- 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.