

## **VAŽNE INFORMACIJE O LEKU**

Oktoibar 2023.

### **PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA**

**Topamax (topiramata): Nova ograničenja za sprečavanje izlaganja leku tokom trudnoće**

Poštovani,

Predstavništvo Janssen - Cilag Kft Beograd, nosilac dozvole za lek Topamax (topiramata), u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) želi da Vas obavesti o implementaciji **programa prevencije trudnoće** vezanog za lek Topamax (topiramata).

#### **Sažetak:**

- **Topiramata može da izazove velike (major) kongenitalne malformacije i da dovede do smanjenog rasta fetusa kada se primenjuje kod trudnica. Nedavni podaci takođe ukazuju na mogući povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja, uključujući poremećaje iz spektra autizma, intelektualni deficit i poremećaj pažnje sa hipereaktivnošću (ADHD) nakon upotrebe topiramata tokom trudnoće.**
- **Novo kontraindikacije za primenu topiramata u lečenju epilepsije:**
  - **u trudnoći, osim ako ne postoji druga terapijska opcija;**
  - **kod žena koje su u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste visoko efektivnu metodu kontracepcije. Jedini izuzetak je žena za koju ne postoji druga terapijska opcija, ali koja planira trudnoću i koja je u potpunosti informisana o rizicima uzimanja topiramata tokom trudnoće.**
- **Topiramata za profilaksu migrene je već kontraindikovan u trudnoći i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste visoko efektivnu metodu kontracepcije.**
- **Terapiju ženske dece i žena u reproduktivnom periodu treba da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u lečenju epilepsije (kod dece i žena) ili migrene (kod žena). Potrebu za terapijom treba preispitati najmanje jednom godišnje.**
- **Zbog potencijalne interakcije, ženama koje koriste sistemske hormonske kontraceptive treba savetovati da koriste i metod mehaničke barijere.**
- **Za žene u reproduktivnom periodu koje trenutno koriste topiramata, terapiju treba ponovo proceniti kako bi se potvrdilo da se poštuje program prevencije trudnoće.**

## Dodatne informacije:

Topiramamat je indikovano:

- kao monoterapija kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta preko 6 godina sa parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije, i primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima.
- kao dopunska terapija kod dece uzrasta 2 ili više godina, adolescenata i odraslih sa parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije, ili sa primarnim generalizovanim tonično-kloničnim napadima i za terapiju napada udruženih sa *Lennox-Gastaut*-ovim sindromom.
- za profilaksu migrene kod odraslih osoba nakon pažljive evaluacije drugih terapijskih opcija. Topiramamat nije namenjen za terapiju akutnog stanja bolesti.

Podaci iz dve opservacione studije zasnovane na populacionim registrima<sup>(1,2)</sup> sprovedene uglavnom na istom skupu podataka iz nordijskih zemalja ukazuju na moguću 2 do 3 puta veću prevalencu poremećaja iz autističnog spektra, intelektualnog deficita ili poremećaja pažnje sa hipereaktivnošću (ADHD) kod približno 300 dece čije su majke uzimale topiramamat u terapiji epilepsije, a koja su bila izložena topiramamatu *in utero*, u poređenju sa decom čije majke boluju od epilepsije, a koja nisu bila izložena antiepileptičkim lekovima.

Treća opservaciona kohortna studija<sup>(3)</sup> iz SAD nije sugerisala povećanu kumulativnu incidencu ovih ishoda do 8 godina starosti kod približno 1000 dece čije majke boluju od epilepsije, a koja su bila izložena topiramamatu *in utero*, u poređenju sa decom čije majke boluju od epilepsije, a koja nisu bila izložena nekom antiepileptičkom leku.

Poznato je da topiramamat može izazvati velike (major) kongenitalne malformacije i dovesti do smanjenog fetalnog rasta kada se primenjuje kod trudnica:

- Odojčad izložena monoterapiji topiramamatom *in utero* imaju približno 3 puta veći rizik za pojavu velikih (major) kongenitalnih malformacija uključujući rascep nepca/usane, hipospadiju i anomalije koje zahvataju različite sisteme organa u poređenju sa referentnom grupom koja nije bila izložena antiepileptičkim lekovima. Apsolutni rizici od velikih kongenitalnih malformacija nakon izlaganja topiramamatu prijavljeni su u rasponu od 4,3% (1,4% u referentnoj grupi) do 9,5% (3% u referentnoj grupi)<sup>(4)</sup>.
- Klinički podaci dobijeni iz registara koji prate upotrebu lekova u trudnoći ukazuju na povećanu prevalencu male telesne mase na rođenju (< 2500 grama) i male težine za gestacijsku starost (engl. *small for gestational age* - SGA; definiše se kao telesna masa na rođenju ispod 10-og percentila korigovana za njihovu gestacijsku dob, stratifikovana prema polu) za monoterapiju topiramamatom. U severnoameričkom registru koji prati upotrebu antiepileptika, rizik od SGA kod dece žena koje su primenjivale topiramamat je bio 18%, u poređenju sa 5% kod dece žena bez epilepsija koje nisu primenjivale antiepileptike<sup>(5)</sup>.

Za žene u reproduktivnom periodu koje trenutno koriste topiramatom, terapiju treba ponovo proceniti kako bi se potvrdilo da se ovaj program prevencije trudnoće poštuje (opisano u nastavku).

### **Ključni elementi programa prevencije trudnoće**

#### Kod ženske dece i žena u reproduktivnom periodu:

- Lečenje topiramatom treba da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u lečenju epilepsije ili migrene.
- Trebalo bi razmotriti druge terapijske mogućnosti.
- Potrebu za lečenjem topiramatom u ovim populacijama treba preispitati najmanje jednom godišnje.

#### Kod žena u reproduktivnom periodu:

- Topiramatom za profilaksu migrene je kontraindikovano:
  - u trudnoći,
  - kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste visoko efektivnu metodu kontracepcije.
- Topiramatom za terapiju epilepsije je kontraindikovano:
  - u trudnoći, osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija,
  - kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste visoko efektivnu metodu kontracepcije. Jedini izuzetak je žena za koju ne postoji odgovarajuća alternativa, ali koja planira trudnoću i koja je u potpunosti informisana o rizicima uzimanja topiramata tokom trudnoće.
- Pre početka primene, treba uraditi test na trudnoću.
- Pacijentkinja mora da bude potpuno informisana i da razume potencijalne rizike u vezi sa upotrebom topiramata tokom trudnoće. Ovo uključuje potrebu za konsultovanjem specijaliste ako žena planira trudnoću i hitnim kontaktom sa specijalistom ako zatrudni ili misli da bi mogla biti trudna.
- Najmanje jedna visoko efektivna metoda kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući metod mehaničke barijere, treba koristiti tokom lečenja i najmanje 4 nedelje posle prekida terapije. Ženama koje koriste sistemske hormonske kontraceptive treba savetovati da koriste i metod mehaničke barijere.
- Ako žena planira do zatrudni, treba razmotriti prelazak na drugu terapijsku opciju u lečenju epilepsije ili migrene pre nego što prekine primenu kontracepcije. Za lečenje epilepsije, žena takođe mora da bude obaveštena o rizicima nekontrolisane epilepsije po trudnoću.
- Ako žena koja primenjuje topiramatom u terapiji epilepsije zatrudni, treba je odmah uputiti specijalistima kako bi se preispitalo lečenje topiramatom i razmotrile druge terapijske mogućnosti, kao i da se sprovede pažljivo prenatalno praćenje i savetovanje.
- Ako žena koja primenjuje topiramatom u profilaksi migrene zatrudni, terapiju treba odmah prekinuti. Ženu treba uputiti specijalisti radi pažljivog prenatalnog praćenja i savetovanja.

#### Kod ženske dece (samo za epilepsiju):

- Lekari koji propisuju lek moraju da obezbede da roditelj(i)/staratelj (i) ženske dece koja su na terapiji topiramatom razumeju potrebu da kontaktiraju lekara specijalistu kada devojčica dobije prvu menstruaciju.
- Tada i pacijentkinji i roditelju(ima)/staratelju(ima) treba pružiti sveobuhvatne informacije o rizicima zbog izloženosti topiramatu *in utero* i potrebi za korišćenjem visoko efektivne kontracepcije.

#### **Edukativni materijal**

Da bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i pacijentima da preveniraju izloženost topiramatu tokom trudnoće i da bi se pružile informacije o rizicima uzimanja topiramata tokom trudnoće, biće obezbeđeni edukativni materijali uključujući:

- vodič za zdravstvene radnike uključene u brigu o ženskoj deci i ženama u reproduktivnom periodu koje koriste topiramat uključujući obrazac za podizanje svesti o riziku, koji se mora koristiti {i potpisati} u trenutku započinjanja terapije i tokom svakog godišnjeg preispitivanja terapije topiramatom od strane ordinirajućeg lekara,
- vodič za pacijente koji bi trebalo da bude obezbeđen za svu žensku decu ili njihove roditelje/staratelje i žene u reproduktivnom periodu koje koriste topiramat,
- karticu za pacijenta (u pakovanju ili zakačeno za spoljašnje pakovanje), tako da će biti obezbeđena pacijentu svaki put kada se lek izdaje pacijentu.

Tekstualno upozorenje i piktogram o teratogenom riziku biće dodato na spoljašnje pakovanje svih lekova koji sadrže topiramat.

#### **Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija**

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

- popunjavanjem online obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs))
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom ([nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Topamax možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek u Republici Srbiji, koristeći kontakt podatke u nastavku.

## Kontakt podaci nosioca dozvole za lek

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Topamax, koristeći sledeće kontakt podatke:

Janssen-Cilag Kft, Predstavništvo Beograd,  
Omladinskih brigada 88b, Beograd  
e-mail: drug.safety@its.jnj.com  
Broj telefona: 011 3536800  
Fax: 011 353 6801

**Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa lekom Topamax prenesete zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.**

S poštovanjem,

Aleksandra  
Jeremić 435779

Digitally signed by  
Aleksandra Jeremić 435779  
Date: 2023.10.25 15:26:34  
+02'00'



Aleksandra Jeremić  
Zamenik odgovornog lica za farmakovigilancu  
Predstavništvo Janssen Cilag Kft Beograd

### Literaturne reference

<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.* Objavljeno onlajn 31. Maja 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.* Objavljeno onlajn 17. aprila 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Onlajn izdanje prethodni štampanom. 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), U: ABSTRACTS of ICPE 2022, 38. Intranacionalna konferencija o farmakoepidemiologiji i upravljanju terapijskim rizicima (ICPE), Kopenhagen, Danska, 26-28. avgust 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.