

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

Topiramāts (*topiramatum*): jauni ierobežojumi iedarbības nepieļaušanai grūtniecības laikā

Cienījamais veselības aprūpes speciālist!

Šī vēstule pēc saskaņošanas ar Eiropas Zāļu aģentūru (*EMA*) un Zāļu valsts aģentūru ir nosūtīta, lai Jūs informētu par to, ka **saistībā ar topiramātu saturošām zālēm** tiek ieviesta **grūtniecības nepieļaušanas programma**.

Kopsavilkums

- **Grūtniecības laikā lietots topiramāts var izraisīt nopietnas iedzimtas patoloģijas un ierobežot augļa augšanu. Jaunākie dati liecina arī par to, ka pēc topiramāta lietošanas grūtniecības laikā ir palielināts nervu sistēmas attīstības traucējumu, tostarp autiskā spektra traucējumu, garīgas atpalicības, uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma (UDHS), risks.**
- **Jaunas kontrindikācijas saistībā ar epilepsijas ārstēšanu:**
 - **grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad nav pieejamas citas piemērotas zāles,**
 - **sievietēm ar reproduktīvu potenciālu, kuras neizmanto augstas efektivitātes kontracepcijas metodes. Vienīgais izņēmums ir sievietes, kam nav piemērotu citu zāļu, bet kuras plāno grūtniecību, un kuras ir pilnībā informētas par risku, ko grūtniecības laikā rada topiramāta lietošana.**
- **Topiramāts migrēnas profilaksei jau ir kontrindicēts grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvu potenciālu, kuras neizmanto augstas efektivitātes kontracepcijas metodes.**
- **Topiramāta lietošana meitenēm un sievietēm ar reproduktīvu potenciālu jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi epilepsijas un migrēnas ārstēšanā. Vismaz vienreiz gadā jāpārvērtē ārstēšanas nepieciešamība.**
- **Ievērojot to, ka ir iespējama zāļu mijiedarbība, sievietēm, kuras lieto sistēmiskos hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāiesaka izmantot arī barjermetodes.**
- **Lai pārlicinātos, ka tiek izpildītas grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības, jāpārvērtē to sieviešu ārstēšana, kurām ir reproduktīvs potenciāls un kuras pašlaik lieto topiramātu.**

Sikāka informācija par drošuma apsvērumiem

Topiramāts ir indicēts:

- monoterapijā pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma ar parciāliem krampjiem ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās, kā arī primāri ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem,
- papildterapijā bērniem no 2 gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem ar parciāliem krampjiem ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās, kā arī ar primāri ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem, un ar *Lennox-Gastaut* sindromu saistītu krampju ārstēšana,
- migrēnas tipa galvassāpju profilaksei pieaugušajiem pēc rūpīgas alternatīvu ārstēšanas iespēju izvērtēšanas. Topiramāts nav paredzēts akūtai terapijai.

Dati, kas iegūti divos novērojumpētījumos,^{1, 2} izmantojot ziņas no populācijas reģistriem, kuru datu kopa ir līdzīga Ziemeļvalstīs pieejamajai datu kopai par populāciju, liecina, ka salīdzinājumā ar bērniem, kuri piedzimuši epilepsijas slimniecēm un nav bijuši pakļauti pretepilepsijas līdzekļu (PEL) iedarbībai, starp gandrīz 300 bērniem, kuri piedzimuši epilepsijas slimniecēm un *in utero* ir bijuši pakļauti topiramāta iedarbībai, ir 2–3 reizes lielāka autiskā spektra traucējumu, garīgas atpalicības, uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma (UDHS) prevalence.

Trešajā ASV notikušajā kohortu novērojumpētījumā³ iegūtie rezultāti neliecina, ka salīdzinājumā ar bērniem, kuri piedzimuši epilepsijas slimniecēm un nav bijuši pakļauti PEL iedarbībai, šādu iznākumu kumulatīvā incidence līdz 8 gadu vecumam aptuveni 1000 bērniem, kuri piedzimuši epilepsijas slimniecēm un *in utero* ir bijuši pakļauti topiramāta iedarbībai, ir lielāka.

Jau ir labi zināms, ka grūtniecības laikā lietots topiramāts var izraisīt smagas iedzimtas anomālijas un ierobežot augļa augšanu.

- Salīdzinājumā ar pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai nepakļauto atsauces grupu monoterapijas veidā lietota topiramāta iedarbībai *in utero* pakļautajiem bērniem ir aptuveni trīsreiz lielāks risks, ka viņiem būs smagas iedzimtas anomālijas, tostarp lūpas vai aukslēju šķeltne, hipospādijs vai dažādu organisma sistēmu anomālijas. Ziņots, ka smagu iedzimtu anomāliju absolūtais risks pēc topiramāta iedarbības ir no 4,3 % (1,4 % atsauces grupā) līdz 9,5 % (3 % atsauces grupā).⁴
- Grūtniecības reģistru dati topiramāta monoterapijai liecina par augstāku mazas ķermeņa masas piedzimstot (< 2500 gramu) un mazas ķermeņa masas atbilstoši gestācijas vecumam prevalenci (definēta kā par 10. procentili mazāka ķermeņa masa piedzimstot, kas koriģēta pēc intrauterīnā vecuma un stratificēta pēc dzimuma). Ziemeļamerikas pretepilepsijas zāļu grūtniecības reģistra dati liecina, ka mazas ķermeņa masas atbilstoši gestācijas vecumam risks bērniem, kuri piedzimuši topiramātu saņēmušām sievietēm, bija 18 % salīdzinājumā ar 5 % bērniem, kas piedzimuši PEL nesaņēmušām sievietēm, kurām nav epilepsijas.⁵

Grūtniecības nepieļaušanas programmas galvenie elementi

Meitenēm un sievietēm ar reproduktīvu potenciālu

- Ārstēšana ar topiramātu jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi epilepsijas vai migrēnas ārstēšanā.
- Jāapsver citas ārstēšanas iespējas.
- Šajās populācijās vismaz vienreiz gadā atkārtoti jāpārvērtē topiramāta terapijas nepieciešamība.

Sievietēm ar reproduktīvu potenciālu

- Topiramāts migrēnas profilaksei ir kontraindicēts:
 - grūtniecēm,
 - sievietēm ar reproduktīvu potenciālu, kuras neizmanto augstas efektivitātes kontracepcijas metodes.
- Epilepsijas ārstēšanai topiramāts ir kontraindicēts:
 - grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad nav pieejamas citas piemērotas zāles,
 - sievietēm ar reproduktīvu potenciālu, kuras neizmanto augstas efektivitātes kontracepcijas metodes. Vienīgais izņēmums ir sievietes, kam nav piemērotu citu zāļu, bet kuras plāno grūtniecību, un kuras ir pilnībā informētas par risku, ko grūtniecības laikā rada topiramāta lietošana.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.
- Pacientei jābūt pilnībā informētai, un viņai ir jāsaprot iespējamais risks, ko rada topiramāta lietošana grūtniecības laikā. Tas ietver arī nepieciešamību pēc speciālista konsultācijas, ja sieviete plāno grūtniecību, un informēšanu par to, ka tad, ja sievietei ir iestājusies vai šķiet, ka ir iestājusies grūtniecība, nekavējoties jāsaazinās ar speciālistu.
- Ārstēšanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viens augstas efektivitātes kontracepcijas līdzeklis, piemēram, intrauterīna ierīce, vai divi savstarpēji papildinoši kontracepcijas veidi, tostarp barjermetode. Sievietēm, kuras lieto sistēmiskos hormonālās kontracepcijas līdzekļus, jāiesaka izmantot arī barjermetodi.
- Ja sieviete plāno grūtniecību, pirms kontracepcijas līdzekļu izmantošanas pārtraukšanas jācenšas parakstīt citas piemērotas zāles pret epilepsiju vai migrēnu. Ja sievietei tiek ārstēta epilepsija, viņa jāinformē arī par risku, ko grūtniecībai rada nekontrolēta epilepsija.
- Ja sievietei, kuras epilepsija tiek ārstēta ar topiramātu, iestājas grūtniecība, viņa nekavējoties jānosūta pie speciālistiem, lai atkārtoti izvērtētu topiramāta terapijas nepieciešamību un apsvērtu citas ārstēšanas iespējas, kā arī nodrošinātu ciešu antenatālo uzraudzību un konsultācijas.
- Ja sieviete tiek ārstēta ar topiramātu migrēnas profilaksei un viņai iestājas grūtniecība, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Sieviete jānosūta pie speciālista, lai tiktu nodrošināta rūpīga antenatālā uzraudzība un konsultācijas.

Meitenēm (tikai tad, ja tiek ārstēta epilepsija)

- Zāļu parakstītājiem jānodrošina, lai meitenes, kas lieto topiramātu, vecāki vai aprūpētāji saprastu, ka tad, kad meitenei ir sākušās mēnešreizes, jāsaazinās ar speciālistu.
- Šajā laikā pacientei un viņas vecākiem vai aprūpētājiem jāsaņem visaptveroša informācija par risku, ko rada topiramāta iedarbība *in utero*, un nepieciešamību izmantot augstas efektivitātes kontracepcijas metodi.

Izglītojošie materiāli

Lai veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem palīdzētu nepieļaut topiramāta iedarbību grūtniecības laikā un informētu par risku, ko grūtniecības laikā rada topiramāta lietošana, tiks ieviesti turpmāk minētie izglītojošie materiāli.

- Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem, kuri ar topiramātu ārstē meitenes un sievietes ar reproduktīvu potenciālu, tostarp riska apzināšanas veidlapa, kas jāizmanto un jāparaksta

ārstēšanas uzsākšanas laikā un katrreiz, kad ārstējošais ārsts reizi gadā pārskata topiramāta terapiju.

- Topiramāta lietotājam paredzēti norādījumi, kas jāsaņem visām meitenēm vai viņu vecākiem, vai aprūpētājiem un sievietēm ar reproduktīvu potenciālu.
- Ārējā iepakojumā ievietota vai tam piestiprināta pacienta kartīte, lai to katrā zāļu izsniegšanas reizē saņemtu visas pacientes.

Uz visu topiramātu saturošo zāļu ārējā iepakojuma tiks izvietots teratogēnā riska brīdinājumteksts.

Aicinājums ziņot

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA mājaslapā www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes "Ziņot par zāļu blaknēm" un izvēloties "Ārstniecības personas, farmaceita ziņojuma veidlapa". Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438.

Uzņēmuma kontaktinformācija

Ja Jums radušies papildu jautājumi vai nepieciešama papildu informācija, lūdzu, sazinieties ar:

- Mārtiņu Strahu no kompānijas UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāles Latvijā pa telefonu +371 678 93561 vai e-pastu lv@its.jnj.com, VAI
- Agatu Petkeviču no kompānijas SIA ELVIM pa telefonu +371 67408857 vai e-pastu pharm@elvim.lv, VAI
- Paulu Liepiņu no kompānijas SIA ACCORD HEALTHCARE pa telefonu +371 67450497 vai e-pastu pvlavia@centralpharma.lv, VAI
- Martu Baško no kompānijas ORION CORPORATION pa telefonu +371 26111016 vai e-pastu pv@sveikuva.com.

Ar cieņu,

Ieva Vaivode

Medicīnas vadītājs,
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Atsauces

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.* Tiešsaistē publicēts 2022. gada 31. maijā. 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.* Tiešsaistē publicēts 2023. gada 17. aprīlī. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Publicēts tiešsaistē pirms iespiešanas. 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.

Pielikums

Latvijā reģistrēto topiramātu saturošo zāļu saraksts

| Zāļu nosaukums | Aktīvās vielas nosaukums (INN) | Reģistrācijas apliecības īpašnieks | Reģistrācijas numurs |
|--|--------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Topamax 100 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Johnson & Johnson, UAB, Lietuva | 00-0122 |
| Topamax 25 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Johnson & Johnson, UAB, Lietuva | 00-0120 |
| Topamax 50 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Johnson & Johnson, UAB, Lietuva | 00-0121 |
| Topiramat Orion 100 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Orion Corporation, Somija | 08-0285 |
| Topiramat Orion 200 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Orion Corporation, Somija | 08-0286 |
| Topiramat Orion 25 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Orion Corporation, Somija | 08-0283 |
| Topiramat Orion 50 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Orion Corporation, Somija | 08-0284 |
| Topiramate Accord 100 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Accord Healthcare B.V., Nīderlande | 19-0035 |
| Topiramate Accord 200 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Accord Healthcare B.V., Nīderlande | 19-0036 |
| Topiramate Accord 25 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Accord Healthcare B.V., Nīderlande | 19-0033 |
| Topiramate Accord 50 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Accord Healthcare B.V., Nīderlande | 19-0034 |
| Topiramate ELVIM 25 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Elvim, SIA, Latvija | 10-0507 |
| Topiramate ELVIM 50 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Elvim, SIA, Latvija | 10-0508 |
| Topiramate ELVM 100 mg apvalkotās tabletes | Topiramatum | Elvim, SIA, Latvija | 10-0509 |