



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 октомври 2023 г.
EMA/455917/2023

Нови мерки за избягване на експозиция на топирамат по време на бременност

Допълнителни ограничения по отношение на употребата; предстоящо въвеждане на програма за превенция на бременността

На 11 октомври 2023 г. CMDh¹ одобри нови мерки, препоръчани през септември от Комитета по безопасност на Европейската агенция по лекарствата (PRAC), за да се избегне излагането на деца на лекарствени продукти, съдържащи топирамат (topiramate), в утробата, тъй като лекарството може да увеличи риска от проблеми в развитието на нервната система след експозиция по време на бременност. Вече е известно, че топирамат причинява сериозни генетични аномалии, когато се използва по време на бременност.

Лекарствата, съдържащи топирамат, се използват в Европейския съюз (ЕС) за лечение на епилепсия и профилактика на мигрена. В някои държави от ЕС лекарството се използва и в комбинация с фентермин (phentermine) за намаляване на теглото. Понастоящем топирамат не трябва да се използва за предотвратяване на мигрена или за регулиране на телесното тегло по време на бременност, а пациентите, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция, когато приемат топирамат.

При пациенти, приемащи топирамат за лечение на епилепсия, лекарството не трябва да се използва по време на бременност, освен ако няма друго подходящо лечение.

CMDh се съгласи и с допълнителни мерки под формата на програма за превенция на бременността, за да се избегне излагането на деца на топирамат в утробата. С тези мерки всяка жена или момиче, които могат да имат деца, ще се информират за рисковете от приемане на топирамат по време на бременността и за необходимостта да се избягва забременяване по време на приема на топирамат.

Медицинските специалисти трябва да се погрижат всички пациентки, които могат да забременеят, да са напълно запознати с рисковете, свързани с приемането на топирамат по време на бременност. Трябва да се обмислят алтернативни възможности за лечение, а за необходимостта от лечение с топирамат трябва да се прави нова оценка поне веднъж годишно.

¹ CMDh е регулаторен орган по лекарствените продукти, който представлява държавите — членки на Европейския съюз (ЕС), Исландия, Лихтенщайн и Норвегия.



Продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи топирамат, ще бъде актуализирана, за да се изтъкнат още по-ясно рисковете и мерките, които трябва да бъдат предприети. На пациентите и медицинските специалисти ще бъдат предоставени обучителни материали относно рисковете от употребата на топирамат по време на бременност, а с всяка опаковка на пациента ще бъде предоставена карта на пациента. На външната опаковка на лекарството ще бъде добавено също видимо предупреждение.

Тези мерки са вследствие на преглед на наличните данни от PRAC, включително три неотдавнашни обсервационни проучвания^{2,3,4}. В две от тези проучвания, в които се използват до голяма степен същите набори от данни, е показано, че децата, които са родени от майки с епилепсия и които са били изложени на топирамат в утробата, може да имат от два до три пъти по-висок риск от нарушения на развитието на нервната система, по-специално разстройство от аутистичния спектър, интелектуална недостатъчност или синдрома на дефицит на вниманието и хиперактивност (СДВХ), в сравнение с децата, родени от майки с епилепсия, които не приемат антиепилептични лекарства. В третото проучване не е показан повишен риск от такива последствия при деца, родени от майки, изложени на топирамат по време на бременност, в сравнение с деца, родени от жени с епилепсия, които не приемат антиепилептични лекарства.

В прегледа си PRAC потвърждава известния повишен риск от генетични аномалии и намаляване на растежа на нероденото дете, когато майките приемат топирамат по време на бременност. Генетични аномалии настъпват при 4 до 9 от всеки 100 деца, родени от жени, които приемат топирамат по време на бременност, в сравнение с 1 до 3 от всеки 100 деца, родени от жени, които не приемат такова лечение. Освен това около 18 на всеки 100 деца са по-дребни и тежат по-малко от очакваното при раждане, когато майките са приели топирамат по време на бременността, в сравнение с 5 на всеки 100 деца, родени от майки без епилепсия и без прием на антиепилептични лекарства.

По време на прегледа PRAC се консултира и с група от експерти, представители на пациентите и специалисти.

Фирмите, които предлагат топирамат на пазара, трябва да проведат проучване на употребата на лекарството и проучвания сред медицинските специалисти и пациентите, за да се оцени ефективността на новите мерки.

След приемането на препоръките на PRAC от CMDh тези мерки вече ще бъдат приложени във всички държави членки, в които лекарствата, съдържащи топирамат, са разрешени за употреба.

Информация за пациентите

- Експозицията на топирамат в утробата може да причини генетични аномалии при деца, а изложените на въздействието му новородени може да са по-дребни на ръст и да тежат по-малко от очакваното при раждането. Експозицията на топирамат в утробата може също така да увеличи риска от проблеми с развитието на мозъчната функция, като например

² Bjørk 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.

³ Dreier JW, Bjørk 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.

⁴ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. Във: 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.

разстройство от аутистичния спектър, умствена изостаналост или синдрома на дефицит на вниманието и хиперактивност (СДВХ).

- Ако сте бременна или можете да забременеете, съществуват важни ограничения за употребата на топирамат:
 - не трябва да използвате топирамат за предотвратяване на мигрена или за регулиране на телесното тегло, ако сте бременна. Ако има възможност да забременеете, не трябва да използвате топирамат за тези състояния, освен ако не използвате високоефективна контрацепция.
 - ако имате епилепсия, не трябва да използвате топирамат, ако сте бременна, освен ако не съществуват други лечения, които ви дават достатъчен контрол върху припадъците.
 - ако имате епилепсия и може да забременеете, не трябва да приемате топирамат, освен ако не използвате високоефективна контрацепция. Ако планирате да забременеете и топирамат е единственото лечение, което ви дава достатъчен контрол върху припадъците, трябва да говорите с вашия лекар, който ще ви даде информация за рисковете от приема на топирамат по време на бременност и за рисковете от припадъци по време на бременност.
- Ако сте пациентка, която може да забременее, вашият лекар ще ви предостави информация, така че да разберете рисковете от приема на топирамат по време на бременност. Това ще се направи, преди да започнете да приемате топирамат и най-малко веднъж годишно по време на лечението.
- Ако можете да забременеете, винаги трябва да използвате ефективен метод за контрацепция, докато приемате топирамат. Говорете с вашия лекар за това кой метод на контрацепция е подходящ за вас, докато приемате топирамат.
- Говорете с вашия лекар, ако планирате да забременеете. Не спирайте да използвате ефективна контрацепция, докато не обсъдите алтернативно лечение с вашия лекар. Ако приемате топирамат за епилепсия, не спирайте да приемате лекарството, докато не се консултирате с вашия лекар, тъй като това може да причини вреда на вас или на нероденото ви дете.
- Уведомете незабавно вашия лекар, ако забременеете или мислите, че може да сте бременна.
- Ако имате някакви въпроси или опасения, трябва да ги обсъдите с вашия лекар.

Информация за медицинските специалисти

- Вече е добре известно, че топирамат може да причини сериозни генетични аномалии и ограничаване на растежа на фетуса, когато се използва по време на бременност. Последните данни също показват, че е възможно да се увеличи рискът от нарушения в развитието на нервната система след употреба на топирамат по време на бременност.
- Като профилактика на мигрена и като терапия за регулиране на телесното тегло, топирамат е противопоказан по време на бременност. Лечението с топирамат трябва да бъде прекратено, ако пациентката забременее или планира забременяване. Пациентките с детороден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 4 седмици след спиране на лечението с топирамат.

- При лечението на епилепсия топирамат е противопоказан по време на бременност, освен ако няма подходяща алтернатива за лечение. Топирамат е противопоказан и при жени с детероден потенциал с епилепсия, които не използват високоефективна контрацепция. Единственото изключение е жена, за която няма подходяща алтернатива, но която планира бременност и която е напълно информирана за рисковете от приемането на топирамат по време на бременността.
- Независимо от показанието, топирамат трябва да се използва при жени с детероден потенциал само когато са изпълнени следните условия на програмата за превенция на бременността:
 - тест за бременност преди започване на лечението;
 - консултации относно рисковете от лечението с топирамат и необходимостта от високоефективна контрацепция по време на лечението;
 - преразглеждане на текущото лечение поне веднъж годишно чрез попълване на формуляр за осведоменост за риска.
За да се потвърди, че са предприети подходящи мерки, пациентките и предписващите лекари се запознават с този формуляр в началото на лечението и при всяко годишно преразглеждане, както и ако пациентката планира бременност или е забременяла. Следва да се гарантира, че пациентката е напълно информирана и е разбрала рисковете и мерките, които трябва да се предприемат.
- Лечението с топирамат на пациентки с детероден потенциал трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на епилепсия или мигрена. Лечението с топирамат/фентермин трябва да се извършва от лекар с опит в регулирането на телесното тегло. Трябва да се обмислят алтернативни терапевтични възможности и необходимостта от лечение трябва да се преоценява заедно с пациентката поне веднъж годишно. Текущото лечение трябва да се преразглежда, за да се потвърди, че са предприети описаните по-горе мерки.

До медицинските специалисти, които предписват, отпускат или прилагат лекарството ще бъде изпратено своевременно директно съобщение до медицинските специалисти (ДНРС). Освен това ДНРС ще бъде публикувано на [специална страница](#) на уебсайта на ЕМА.

Повече за лекарството

Топирамат се използва самостоятелно или заедно с други лекарства за предотвратяване на епилептични припадъци. Лекарството се използва също за профилактика на мигренозни главоболия, а в някои държави от ЕС — за намаляване на теглото в комбинация с фиксирана доза с фентермин.

Топирамат се предлага в ЕС под различни търговски наименования, включително Торатах, Торітах, Ерітомах и няколко генерични лекарства. В някои държави от ЕС топирамат се предлага в комбинация с фентермин под името Qsiva.

Повече за процедурата

Преразглеждането на топирамат е започнато по искане на Френската агенция по лекарствата [съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО](#). Това е свързано с преглед на сигналите, който започва през [юли 2022 г.](#) и приключва през септември 2022 г.

Преразглеждането е проведено от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC), комитетът, отговорен за оценката на въпросите, свързани с безопасността на лекарствата за хуманна употреба, който изготвя набор от препоръки. Тъй като всички лекарствени продукти, съдържащи топирамат, са разрешени за употреба на национално ниво, препоръките на PRAC са изпратени до Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh). CMDh е представителен орган на държавите — членки на ЕС, както и Исландия, Лихтенщайн и Норвегия. Отговорен е за осигуряване на хармонизирани стандарти за безопасност за лекарствата, разрешени чрез национални процедури в ЕС.

Тъй като становището на CMDh е прието с консенсус, мерките ще бъдат приложени директно от държавите членки, в които тези лекарства са разрешени за употреба.