



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 Οκτωβρίου 2023
EMA/455917/2023

Νέα μέτρα για την αποφυγή της έκθεσης στην τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Περαιτέρω περιορισμοί στη χρήση, πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης που πρέπει να τεθεί σε εφαρμογή

Στις 11 Οκτωβρίου 2023 η CMDh¹ ενέκρινε τα νέα μέτρα που συνέστησε η επιτροπή ασφάλειας του EMA (PRAC) τον Σεπτέμβριο για την αποφυγή της έκθεσης των εμβρύων στη μήτρα σε φάρμακα που περιέχουν τοπιραμάτη, διότι το φάρμακο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών προβλημάτων μετά την έκθεση στην ουσία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η τοπιραμάτη είναι ήδη γνωστό ότι προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τα φάρμακα που περιέχουν τοπιραμάτη χρησιμοποιούνται στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη της ημικρανίας. Σε ορισμένες χώρες της ΕΕ, το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με φεντεμίνη για τη μείωση του βάρους. Επί του παρόντος, η τοπιραμάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ημικρανίας ή τη διαχείριση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ οι ασθενείς που μπορούν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης όταν λαμβάνουν τοπιραμάτη.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν τοπιραμάτη για τη θεραπεία της επιληψίας, το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν δεν υπάρχει άλλη διαθέσιμη κατάλληλη θεραπεία.

Η CMDh συμφώνησε επίσης σε πρόσθετα μέτρα, με τη μορφή προγράμματος πρόληψης της εγκυμοσύνης, προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου στην τοπιραμάτη. Τα μέτρα αυτά θα ενημερώνουν κάθε γυναίκα ή κορίτσι σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με τους κινδύνους που ενέχει η λήψη τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την ανάγκη να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη όταν γίνεται χρήση τοπιραμάτης.

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να διασφαλίζουν ότι όλοι οι ασθενείς που μπορούν να μείνουν έγκυες έχουν πλήρη επίγνωση των κινδύνων από τη λήψη τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης. Πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές και η ανάγκη θεραπείας με τοπιραμάτη πρέπει να επαναξιολογείται τουλάχιστον σε ετήσια βάση.

Οι πληροφορίες προϊόντος για τα φάρμακα που περιέχουν τοπιραμάτη θα επικαιροποιηθούν προκειμένου να τονιστούν περαιτέρω οι κίνδυνοι και τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν. Οι ασθενείς και οι

¹ Η CMDh είναι ρυθμιστικός φορέας για τα φάρμακα ο οποίος εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία.



επαγγελματίες του τομέα της υγείας θα λαμβάνουν εκπαιδευτικό υλικό σχετικά με τους κινδύνους που ενέχει η χρήση της ουσίας τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και θα παρέχεται στον ασθενή κάρτα ασθενούς με κάθε πακέτο φαρμάκων. Στην εξωτερική συσκευασία του φαρμάκου θα προστεθεί επίσης ορατή προειδοποίηση.

Τα μέτρα αυτά αποτελούν συνέχεια της επανεξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων από την PRAC, συμπεριλαμβανομένων τριών πρόσφατων μελετών παρατήρησης²³⁴. Δύο από αυτές τις μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν σε μεγάλο βαθμό τα ίδια σύνολα δεδομένων, υποδεικνύουν ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με επιληψία και εκτέθηκαν σε τοπιραμάτη στη μήτρα ενδέχεται να διατρέχουν διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν νευροαναπτυξιακές διαταραχές, ιδιαίτερα διαταραχές του αυτιστικού φάσματος, διανοητική αναπηρία ή διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), σε σύγκριση με τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με επιληψία που δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή. Η τρίτη μελέτη δεν κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο να εμφανιστούν τα αποτελέσματα αυτά σε παιδιά που γεννιούνται από μητέρες που εκτίθενται σε τοπιραμάτη κατά την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τα παιδιά που γεννιούνται από γυναίκες με επιληψία που δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή.

Κατά την επανεξέταση, η PRAC επιβεβαίωσε τον γνωστό αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών και μειωμένης ανάπτυξης του εμβρύου, όταν οι μητέρες λαμβάνουν τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συγγενείς ανωμαλίες θα εμφανιστούν σε 4 έως 9 στα 100 παιδιά που γεννιούνται από μητέρες οι οποίες λαμβάνουν τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με 1 έως 3 στα 100 παιδιά που γεννιούνται από μητέρες οι οποίες δεν λαμβάνουν τη θεραπεία αυτή. Επιπλέον, περίπου 18 από τα 100 παιδιά ήταν μικρότερα και ζύγιζαν λιγότερο από το αναμενόμενο κατά τη γέννηση όταν οι μητέρες είχαν λάβει τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με 5 στα 100 παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες χωρίς επιληψία οι οποίες δεν λάμβαναν αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή.

Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, η PRAC ζήτησε επίσης τη γνώμη μιας ομάδας εμπειρογνομόνων, καθώς και εκπροσώπων των ασθενών και ειδικών.

Οι εταιρείες που εμπορεύονται την τοπιραμάτη οφείλουν να εκπονήσουν μελέτη για τη χρήση του φαρμάκου καθώς και έρευνες σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας και στους ασθενείς για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των νέων μέτρων.

Μετά την έγκριση των συστάσεων της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης — Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) από την CMDh, τα μέτρα αυτά θα εφαρμοστούν σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία έχουν εγκριθεί τα φάρμακα που περιέχουν τοπιραμάτη.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Η έκθεση στην τοπιραμάτη στη μήτρα μπορεί να προκαλέσει συγγενείς ανωμαλίες στα παιδιά, τα δε νεογέννητα που εκτίθενται μπορεί να είναι μικρότερα και να ζυγίζουν λιγότερο από το αναμενόμενο κατά τη γέννηση. Η έκθεση στην τοπιραμάτη στη μήτρα μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο

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.* 1 Ιουλίου 2022; 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.* 1 Ιουνίου 2023, 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. In: Περιλήψεις του ICPE 2022, 38η διεθνής διάσκεψη για τη φαρμακοεπιδημιολογία και τη διαχείριση θεραπευτικών κινδύνων (ICPE), Κοπεγχάγη, Δανία, 26 - 28 Αυγούστου 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022, 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

εμφάνισης προβλημάτων στην ανάπτυξη της εγκεφαλικής λειτουργίας, όπως διαταραχές του αυτιστικού φάσματος, διανοητική αναπηρία ή διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ).

- Εάν είστε έγκυος ή μπορείτε να μείνετε έγκυος, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί στη χρήση της τοπιραμάτης:
 - δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε τοπιραμάτη για την πρόληψη της ημικρανίας ή για τη διαχείριση του σωματικού βάρους σας εάν είστε έγκυος. Εάν μπορεί να μείνετε έγκυος, δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε τοπιραμάτη για αυτές τις παθήσεις εκτός εάν χρησιμοποιείτε εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη
 - εάν πάσχετε από επιληψία, δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε τοπιραμάτη εάν είστε έγκυος, εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες θεραπείες που να σας παρέχουν επαρκή έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων
 - εάν πάσχετε από επιληψία και μπορεί να μείνετε έγκυος, δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε τοπιραμάτη εκτός εάν χρησιμοποιείτε εξαιρετικά αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος και η τοπιραμάτη είναι η μόνη θεραπεία που σας παρέχει επαρκή έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, πρέπει να μιλήσετε με τον γιατρό σας, ο οποίος θα σας δώσει πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους της λήψης τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σχετικά με τους κινδύνους των επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Εάν είστε ασθενής που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας παράσχει πληροφορίες ώστε να κατανοήσετε τους κινδύνους που ενέχει η λήψη τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό θα γίνει πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοπιραμάτη και τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει πάντα να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοπιραμάτη. Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με το ποια μέθοδος αντισύλληψης είναι κατάλληλη για εσάς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοπιραμάτη.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Μην διακόψετε τη χρήση αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης έως ότου συζητήσετε μια εναλλακτική θεραπεία με τον γιατρό σας. Εάν λαμβάνετε τοπιραμάτη για επιληψία, μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, καθώς αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη σε εσάς ή το αγέννητο παιδί σας.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.
- Εάν έχετε τυχόν απορίες ή ανησυχίες, θα πρέπει να τις συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Είναι ήδη γνωστό ότι η τοπιραμάτη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς δυσπλασίες και περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης πιθανώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών μετά τη χρήση τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Για την πρόληψη της ημικρανίας και ως θεραπεία για την αντιμετώπιση του βάρους, η τοπιραμάτη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χορήγηση τοπιραμάτης πρέπει να διακόπτεται

εάν η ασθενής μείνει έγκυος ή σχεδιάζει να τεκνοποιήσει. Οι ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με τοπιραμάτη.

- Για τη θεραπεία της επιληψίας, η τοπιραμάτη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Η τοπιραμάτη αντενδείκνυται επίσης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με επιληψία που δεν χρησιμοποιούν άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη. Η μόνη εξαίρεση είναι οι γυναίκες για τις οποίες δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, αλλά οι οποίες έχουν προγραμματίσει την εγκυμοσύνη και έχουν ενημερωθεί πλήρως σχετικά με τους κινδύνους λήψης τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Ανεξάρτητα από την ένδειξη, η τοπιραμάτη πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μόνο όταν πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης:
 - τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας
 - παροχή συμβουλών σχετικά με τους κινδύνους της θεραπείας με τοπιραμάτη και την ανάγκη για άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας
 - επανεξέταση της χορηγούμενης θεραπείας τουλάχιστον ετησίως με τη συμπλήρωση εντύπου ενημέρωσης σχετικά με τους κινδύνους.
Για να επιβεβαιωθεί ότι έχουν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα, οι ασθενείς και οι συνταγογράφοι θα συμπληρώνουν το έντυπο κατά την έναρξη της θεραπείας και σε κάθε ετήσια επανεξέταση, καθώς και όταν η ασθενής σχεδιάζει εγκυμοσύνη ή είναι έγκυος. Πρέπει να διασφαλίζεται ότι η ασθενής είναι πλήρως ενημερωμένη και έχει κατανοήσει τους κινδύνους και τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν.
- Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με τοπιραμάτη σε ασθενείς με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας ή της ημικρανίας. Η θεραπεία με τοπιραμάτη/φεντερμίνη πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση του σωματικού βάρους. Πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές και η ανάγκη θεραπείας πρέπει να επαναξιολογείται από κοινού με την ασθενή τουλάχιστον ετησίως. Η συνεχιζόμενη θεραπεία θα πρέπει να αξιολογηθεί εκ νέου προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι έχουν ληφθεί τα μέτρα που περιγράφονται ανωτέρω.

Η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) θα αποσταλεί σε εύθετο χρόνο στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας που συνταγογραφούν, διαθέτουν ή χορηγούν το φάρμακο. Η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας θα δημοσιευθεί επίσης σε [ειδική σελίδα](#) στον δικτυακό τόπο του EMA.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η τοπιραμάτη χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων. Το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης για την πρόληψη της ημικρανίας και, σε ορισμένες χώρες της ΕΕ, για τη μείωση του βάρους σε συνδυασμό με θεραπεία σταθερής δόσης με φεντερμίνη.

Η ουσία τοπιραμάτη διατίθεται στην ΕΕ με διάφορες εμπορικές ονομασίες, μεταξύ των οποίων τις ονομασίες Topamax, Torimax, Eritomax και αρκετά γενόσημα φάρμακα. Σε ορισμένες χώρες της ΕΕ, η τοπιραμάτη διατίθεται σε συνδυασμό με τη φεντερμίνη υπό την ονομασία Qsiva.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η διαδικασία επανεξέτασης της τοπιραμάτης κινήθηκε κατόπιν αιτήματος του Οργανισμού Φαρμάκων της Γαλλίας, σύμφωνα με [το άρθρο 31 της οδηγίας](#) 2001/83/EK. Σχετίζεται με την επανεξέταση της ασφάλειας των ενδείξεων που ξεκίνησε τον [Ιούλιο του 2022](#) και ολοκληρώθηκε τον Σεπτέμβριο του 2022.

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), η οποία είναι αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και εισηγήθηκε μια δέσμη συστάσεων. Δεδομένου ότι όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τοπιραμάτη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh). Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φάρμακα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Δεδομένου ότι η θέση της CMDh εγκρίθηκε με συναίνεση, τα μέτρα θα εφαρμοστούν απευθείας στα κράτη μέλη στα οποία τα εν λόγω φάρμακα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας.