



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2023. gada 13. oktobris
EMA/455917/2023

Jauni pasākumi, lai novērstu topiramāta iedarbību grūtniecības laikā

Citi lietošanas ierobežojumi; jāievieš grūtniecības novēršanas programma

*CMDh*¹ 2023. gada 11. oktobrī apstiprināja jaunus pasākumus, ko septembrī ieteica *EMA* drošuma komiteja (PRAC), lai izvairītos no topiramātu saturošu zāļu iedarbības uz bērniem dzemdē, jo šīs zāles var palielināt neiroloģiskās attīstības traucējumu risku pēc iedarbības grūtniecības laikā. Jau ir zināms, ka topiramāts, lietojot grūtniecības laikā, izraisa nopietnus iedzimtus defektus.

Topiramātu- saturošas zāles Eiropas Savienībā (ES) lieto epilepsijas ārstēšanai un migrēnas profilaksei. Dažās ES valstīs zāles lieto arī kombinācijā ar fentermīnu svara samazināšanai. Pašlaik topiramātu nedrīkst lietot migrēnas profilaksei vai ķermeņa masas regulēšanai grūtniecības laikā, un pacientēm, kuras var iestāties grūtniecība, topiramāta lietošanas laikā jālieto efektīva kontracepcija.

Pacientiem, kuri topiramātu lieto epilepsijas ārstēšanai, šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav pieejama cita piemērota ārstēšana.

CMDh ir piekritusi arī papildu pasākumiem grūtniecības profilakses programmas veidā, lai novērstu topiramāta iedarbību uz bērniem dzemdē. Ar šiem pasākumiem tiks informēta ikviens sieviete vai meitene, kurai var būt bērni, par risku, ko rada topiramāta lietošana grūtniecības laikā nepieciešamību izvairīties no grūtniecības iestāšanās topiramāta lietošanas laikā.

Veselības aprūpes speciālistiem jānodrošina, lai visas pacientes, kurām var iestāties grūtniecība, būtu pilnībā informētas par risku, kas saistīts ar topiramāta lietošanu grūtniecības laikā. Jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas, un vismaz reizi gadā atkārtoti jāizvērtē topiramāta terapijas nepieciešamība.

Informācija par zālēm, kas satur topiramātu, tiks atjaunināta, lai norādītu uz riskiem un veicamajiem pasākumiem. Pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem tiks nodrošināti izglītojoši materiāli par topiramāta lietošanas riskiem grūtniecības laikā, un pacientam ar katru zāļu paciņu tiks izsniegta pacienta kartīte. Uz zāļu ārējā iepakojuma tiks pievienots arī redzams brīdinājums.

¹ *CMDh* ir zāļu regulējošā iestāde, kas pārstāv Eiropas Savienības (ES) dalībvalstis, Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju.



Šie pasākumi tiek veikti pēc PRAC² pieejamo datu pārskatīšanas, ieskaitot trīs nesenos novērošanas pētījumus^{3,4}. Divi no šiem pētījumiem, kuros lielākoties izmantoti vieni un tie paši datu kopumi, liecina, ka bērniem, kas dzimuši mātēm ar epilepsiju un kuri dzemdē bijuši pakļauti topiramāta iedarbībai, var būt divas līdz trīs reizes lielāks neiroloģiskās attīstības traucējumu, jo īpaši autisma spektra traucējumu, intelektuālās attīstības traucējumu vai uzmanības deficīta un hiperaktivitātes traucējumu (*ADHD*), risks salīdzinājumā ar bērniem, kas dzimuši mātēm ar epilepsiju, kuras nav lietojušas pretepilepsijas zāles. Trešajā pētījumā netika konstatēts paaugstināts šo iznākumu risks bērniem, kas dzimuši topiramāta iedarbībai grūtniecības laikā pakļautām mātēm, salīdzinot ar bērniem, kas dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras nav lietojušas pretepilepsijas zāles.

Savā pārskatā PRAC apstiprināja zināmo paaugstināto iedzimtu defektu un nedzimuša bērna augšanas samazināšanās risku, ja mātes grūtniecības laikā saņem topiramātu. Iedzimti defekti var rasties četriem līdz deviņiem no katriem 100 bērniem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lieto topiramātu, salīdzinot ar vienu līdz trim no katriem 100 bērniem, kas dzimuši sievietēm, kuras šīs zāles nelieto. Turklāt aptuveni 18 no 100 bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietoja topiramātu, piedzimstot bija mazāki un svēra mazāk, nekā gaidīts, salīdzinot ar pieciem no 100 bērniem, kas dzimuši mātēm bez epilepsijas un bez pretepilepsijas zāļu lietošanas.

Pārskatīšanas laikā PRAC apspriedās arī ar ekspertu grupu, pacientu pārstāvjiem un speciālistiem.

Lai novērtētu jauno pasākumu efektivitāti, uzņēmumiem, kas piedāvā tirgū topiramātu, ir jāveic zāļu lietošanas pētījums un veselības aprūpes speciālistu un pacientu aptaujas.

Pēc PRAC ieteikumu pieņemšanas *CMDh* šie pasākumi tagad tiks īstenoti visās dalībvalstīs, kurās topiramātu saturošās zāles ir reģistrētas.

Informācija pacientiem

- Topiramāta iedarbība dzemdē var izraisīt iedzimtus defektus bērniem, un iedarbībai pakļautie jaundzimušie var būt mazāki un svērt mazāk, nekā paredzēts pēc dzimšanas. Topiramāta iedarbība dzemdē var arī palielināt smadzeņu darbības attīstības problēmas, piemēram, autisma spektra traucējumus, intelektuālās attīstības aizkavēšanos vai uzmanības deficīta un hiperaktivitātes traucējumus (*ADHD*).
- Ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, pastāv būtiski topiramāta lietošanas ierobežojumi:
 - Jūs nedrīkstat lietot topiramātu migrēnas profilaksei vai ķermeņa masas kontrolei, ja esat grūtniece. Ja jums var iestāties grūtniecība, šo slimību gadījumā topiramātu nedrīkst lietot, ja vien nelietojat ļoti efektīvu kontracepciju.
 - Ja jums ir epilepsija, grūtniecības laikā nedrīkst lietot topiramātu, ja vien nav citu ārstēšanas līdzekļu, kas pietiekami kontrolētu lēkmes.

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. gada 1. jūlijs;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. gada 1. jūnijs;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*. Avots: *ICPE* 2022. gada kopsavilkums, 38. starptautiskā konference par farmakoepidemioloģiju un terapeitisku riska pārvaldību (*ICPE*), Kopenhāgena, Dānija, 2022. gada 26.–28. augusts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47

- Ja jums ir epilepsija un jums var iestāties grūtniecība, jūs nedrīkstat lietot topiramātu, ja vien jūs nelietojat ļoti efektīvu kontracepcijas metodi. Ja plānojat grūtniecību un topiramāts ir vienīgā terapija, kas nodrošina pietiekamu krampju kontroli, jums jākonsultējas ar ārstu, kurš sniegs jums informāciju par topiramāta lietošanas risku grūtniecības laikā un par krampju risku grūtniecības laikā.
- Ja jūs esat paciente, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts jums sniegs informāciju, lai jūs izprastu risku, ko rada topiramāta lietošana grūtniecības laikā. Tas tiks darīts pirms topiramāta lietošanas uzsākšanas un vismaz reizi gadā ārstēšanas laikā.
- Ja jums var iestāties grūtniecība, topiramāta lietošanas laikā jums vienmēr jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par to, kāda kontracepcijas metode ir jums piemērota topiramāta lietošanas laikā.
- Ja plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu. Nepārtrauciet lietot efektīvu kontracepcijas līdzekli, kamēr ar ārstu neesat apspriedusies par alternatīvu ārstēšanu. Ja jūs lietojat topiramātu epilepsijas ārstēšanai, nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu, jo tas var kaitēt jums vai jūsu vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja jums iestājusies grūtniecība vai domājat, ka jums varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi vai bažas, Jums tās jāapspriež ar ārstu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Jau ir labi zināms, ka topiramāts, ja to lieto grūtniecības laikā, var izraisīt lielas iedzimtas anomālijas un augļa augšanas ierobežojumus. Jaunākie dati liecina arī par iespējami paaugstinātu neirolģiskās attīstības traucējumu risku pēc topiramāta lietošanas grūtniecības laikā.
- Migrēnas profilaksei un svara kontroles ārstēšanai topiramāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā. Topiramāta lietošana jāpārtrauc, ja pacientei iestājas grūtniecība vai ja viņa plāno grūtniecību. Pacientēm, kuriem ir dzemdības potenciāls, ārstēšanas laikā un vismaz četras nedēļas pēc topiramāta ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto ļoti efektīva kontracepcija.
- Epilepsijas ārstēšanā topiramāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ja vien nav piemērotas ārstēšanas alternatīvas. Topiramāts ir kontrindicēts arī sievietēm reproduktīvā vecumā ar epilepsiju, kuras nelieto ļoti efektīvu kontracepciju. Vienīgais izņēmums ir sievietes, kurām nav piemērotas alternatīvas, bet kuras plāno grūtniecību un kuras ir pilnībā informētas par topiramāta lietošanas risku grūtniecības laikā.
- Neatkarīgi no indikācijas topiramātu var lietot sievietes reproduktīvā vecumā tikai tad, ja ir izpildīti šādi grūtniecības novēršanas programmas nosacījumi:
 - grūtniecības tests pirms ārstēšanas uzsākšanas;
 - konsultācijas par topiramāta terapijas riskiem un ļoti efektīvas kontracepcijas nepieciešamību visā ārstēšanas laikā;
 - pārskats par notiekošo ārstēšanu vismaz reizi gadā, aizpildot riska apzināšanās veidlapu. Lai pārliecinātos, ka ir veikti atbilstoši pasākumi, pacienti un zāļu izrakstītāji izmantos šo veidlapu ārstēšanas sākumā un katrā ikgadējā pārskatā, kā arī tad, ja paciente plāno grūtniecību vai ir iestājusies grūtniecība. Jānodrošina, ka paciente ir pilnībā informēta un ir sapratusi riskus un veicamos pasākumus.

- Ārstēšana ar topiramātu reproduktīvā vecuma pacientēm jāsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi epilepsijas vai migrēnas ārstēšanā. Ārstēšana ar topiramātu/fentermīnu jāveic ārstam ar pieredzi svāra uzraudzībā. Jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas un atkārtoti jāizvērtē ārstēšanas nepieciešamība kopā ar pacientu vismaz reizi gadā. Notiekošā ārstēšana ir atkārtoti-jāizvērtē, lai apstiprinātu, ka ir veikti iepriekš izklāstītie pasākumi.

Tiešs paziņojums veselības aprūpes speciālistiem (DHPC) drīzumā tiks nosūtīts veselības aprūpes speciālistiem, kuri izraksta, izsniedz vai ievada šīs zāles. *DHPC* tiks publicēts arī [īpašā lapā](#) EMA tīmekļa vietnē.

Papildinformācija par zālēm

Topiramātu lieto atsevišķi vai kopā ar citām zālēm, lai novērstu epilepsijas lēkmes. Šīs zāles lieto arī migrēnas galvassāpju profilaksei un dažās ES valstīs – ķermeņa svāra mazināšanai fiksētas devas kombinācijā ar fentermīnu.

Topiramāts ir pieejamas Eiropas Savienībā ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem, tostarp *Tomamax*, *Topimax*, *Epitamax* un kā vairākas ģenēriskās zāles. Dažās ES valstīs topiramāts ir pieejams kombinācijā ar fentermīnu kā *Qsiva*.

Vairāk par procedūru

Topiramāta pārskatīšana tika uzsākta pēc Francijas Zāļu aģentūras pieprasījuma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#). Tas ir saistīts ar drošuma signāla pārskatīšanu, kas sākās [2022. gada jūlijā](#) un noslēdzās 2022. gada septembrī.

Pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska novērtēšanas komiteja (PRAC), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīga komiteja, un kura sagatavoja ieteikumu kopumu. Tā kā visas topiramātu saturošās zāles ir reģistrētas valsts līmenī, PRAC ieteikumus nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*). *CMDh* ir iestāde, kas pārstāv ES dalībvalstis, kā arī Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju. Tā ir atbildīga par drošības standartu saskaņošanu zālēm, kuras apstiprinātas ar nacionālajām procedūrām visā ES.

Tā kā *CMDh* nostāja tika pieņemta vienprātīgi, pasākumus tieši īstēnos tās dalībvalstis, kurās šīs zāles ir reģistrētas.