

08.02.2024.

## **Pismo zdravstvenim radnicima**

### **Pismo zdravstvenim radnicima o novim ograničenjima za sprječavanje izlaganja tokom trudnoće lijekovima koji sadrže topiramat**

Poštovani,

Farmavita d.o.o Sarajevo u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinska sredstva BiH (ALMBIH) želi Vas informisati o implementaciji programa prevencije trudnoće za lijekove koji sadrže topiramat:

#### ***Sažetak***

- Ako se primjenjuje tokom trudnoće, topiramat može uzrokovati velike kongenitalne malformacije i restrikciju fetalnog rasta. Nedavni podaci također upućuju na potencijalno povišen rizik od neuroloških razvojnih poremećaja, uključujući poremećaje iz spektra autizma, intelektualne poteškoće ili poremećaje pažnje s hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), nakon primjene topiramata tokom trudnoće.
- Nove kontraindikacije odnose se na liječenje epilepsije:
  - tokom trudnoće, osim ako ne postoji druga prikladna zamjenska terapija;
  - u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju. Jedina iznimka su žene za koje ne postoji prikladna alternativna terapija i koje planiraju trudnoću te su u potpunosti informirane o rizicima primjene topiramata tokom trudnoće.
- Topiramat je već od ranije kontraindiciran za prevenciju migrene u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju.
- Liječenje djevojčica i žena reproduktivne dobi mora započeti te ga mora nadzirati ljekar s iskustvom u liječenju epilepsije ili migrene. Potrebu za liječenjem potrebno je ponovo procijeniti najmanje jedanput godišnje.
- Zbog potencijalne interakcije, ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive je također potrebno savjetovati korištenje i mehaničkih metoda kontracepcije.
- U žena reproduktivne dobi koje trenutno primjenjuju topiramat potrebno je ponovo procijeniti terapiju kako bi se provjerilo pridržavaju li se programa prevencije trudnoće.

#### ***Dodatne informacije***

Topiramat je indiciran:

- kao monoterapija u odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadima sa ili bez sekundarno generaliziranih napada te kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napada
- kao dodatni lijek u liječenju djece od 2 godine i starije, adolescenata i odraslih bolesnika s parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije te kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napada i za liječenje napada vezanih uz Lennox-Gastaut sindrom.

- u prevenciji migrenskih glavobolja u odraslih bolesnika nakon pažljive procjene mogućih drugih načina liječenja. Topiramatom nije namijenjen za akutno liječenje.

Podaci iz dva opservacijskih ispitivanja temeljenih na populacijskom registru, koja su u velikoj mjeri koristila isti skup podataka iz nordijskih zemalja, upućuju na to da bi prevalencija poremećaja iz spektra autizma, intelektualnih poteškoća ili poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (ADHD) mogla biti 2 do 3 puta veća u gotovo 300 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramatu *in utero*, u usporedbi s djecom majki s epilepsijom koja nisu bila izložena antiepilepticima.

Treće opservacijsko kohortno ispitivanje iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) nije pokazalo povećanu kumulativnu incidenciju navedenih ishoda do 8. godine života djeteta u otprilike 1000 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramatu *in utero*, u usporedbi s djecom majki s epilepsijom koja nisu bila izložena antiepilepticima.

Od ranije je poznato da topiramatom može uzrokovati velike kongenitalne malformacije i restrikciju fetalnog rasta ako se primjenjuje u trudnoći:

- Novorođenčad izložena topiramatu u monoterapiji *in utero* ima približno 3 puta povećan rizik od velikih kongenitalnih malformacija, uključujući rascjep usne/nepca, hipospadije i anomalije koje uključuju druge organske sustave, u usporedbi s referentnom skupinom koja nije bila izložena antiepilepticima. Apsolutni rizici od velikih kongenitalnih malformacija nakon izlaganja topiramatu prijavljeni su u rasponu od 4,3% (1,4% u referentnoj skupini) do 9,5% (3% u referentnoj skupini).

- Podaci iz registara trudnoće ukazali su na veću prevalenciju niske porođajne mase (< 2,500 grama) i novorođenčadi koja je premala za gestacijsku dob (engl. *small for gestational age*, SGA; definirano kao tjelesna masa pri porođaju ispod 10. percentila korigirano za njihovu gestacijsku dob, stratificirano prema spolu) kod monoterapije topiramatom. Prema sjevernoameričkom registru trudnoće uz antiepileptike (engl. *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*), rizik od premale novorođenčadi za gestacijsku dob u žena koje su primjenjivale topiramatom bio je 18%, u usporedbi s 5% premale novorođenčadi u žena bez epilepsije, koje nisu uzimale antiepileptike.

U žena reproduktivne dobi koje trenutno primjenjuju topiramatom, terapiju je potrebno ponovo procijeniti kako bi se provjerilo pridržavaju li se programa prevencije trudnoće (opisano u nastavku).

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

#### U djevojčica i žena reproduktivne dobi:

- Liječenje topiramatom treba započeti te nadzirati ljekar s iskustvom u liječenju epilepsije ili migrene.
- Potrebno je razmotriti druge prikladne zamjenske terapije.
- Potrebu za liječenjem topiramatom potrebno je ponovo procijeniti najmanje jedanput godišnje.

#### U žena reproduktivne dobi:

- Topiramatom je kontraindiciran za prevenciju migrene:

- u trudnoći

- u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju.

- Topiramatom je kontraindiciran za epilepsiju:

- u trudnoći, osim ako ne postoji druga prikladna terapija

- u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju. Jedina iznimka su žene za koje ne postoji prikladna alternativna terapija i koje planiraju trudnoću te su u potpunosti informirane o rizicima primjene topiramata tokom trudnoće.

- Prije započinjanja terapije potrebno je provesti testiranje na trudnoću.

- Bolesnica mora biti u potpunosti informirana te mora razumjeti potencijalne rizike vezane uz primjenu topiramata tokom trudnoće. To uključuje potrebu za savjetovanjem s ljekarom specijalistom ako žena

planira trudnoću te potrebu da odmah obavijesti ljekara specijalista u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću.

- Tokom liječenja i još najmanje 4 sedmice nakon prestanka liječenja potrebno je koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dvije komplementarne metode kontracepcije, uključujući mehaničke metode. Ženama koje uzimaju sistemske hormonske kontraceptive potrebno je također savjetovati dodavanje mehaničke metode kontracepcije.
- Ako žena planira trudnoću, potrebno je nastojati ostvariti prelazak na prikladnu zamjensku terapiju u liječenju epilepsije ili migrene prije prestanka korištenja kontracepcije. Kod liječenja epilepsije, ženu se također mora informirati o rizicima nekontrolisane epilepsije na trudnoću.
- Ako žena zatrudni tokom primjene topiramata, potrebno ju je odmah uputiti ljekaru specijalisti kako bi se ponovno procijenila postojeća terapija topiramatom i razmotrile druge prikladne zamjenske terapije, kao i zbog pažljivog antenatalnog praćenja i savjetovanja.
- Ako žena zatrudni tokom primjene topiramata za prevenciju migrene, liječenje je potrebno odmah prekinuti. Ženu je potrebno odmah uputiti ljekaru specijalisti radi pažljivog antenatalnog praćenja i savjetovanja.

#### U djevojčica:

- Ljekari koji propisuju lijek moraju osigurati da roditelji ili skrbnici djevojčica koje primjenjuju topiramat razumiju potrebu za obraćanjem ljekaru specijalisti nakon što djevojčica dobije prvu menstruaciju (menarhu).
- Tada je potrebno da bolesnica i roditelji ili skrbnici dobiju sveobuhvatne informacije o rizicima vezanima uz izloženost topiramatu *in utero* i potrebi korištenja visoko učinkovite kontracepcije.

### **Edukacijski materijali**

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i bolesnicama u izbjegavanju izloženosti topiramatu tokom trudnoće i kako bi se pružile informacije o rizicima primjene topiramata tokom trudnoće, osigurat će se edukacijski materijali koji uključuju:

- vodič za zdravstvene radnike uključene u skrb o djevojčicama i ženama reproduktivne dobi koje primjenjuju topiramat, uključujući obrazac svjesnosti o riziku, koji se mora koristiti na početku liječenja i prilikom svake godišnje procjene liječenja topiramatom od strane nadležnog ljekara
- vodič za bolesnice kojeg je potrebno osigurati svim djevojčicama ili njihovim roditeljima ili skrbnicima i ženama reproduktivne dobi koje primjenjuju topiramat
- karticu za bolesnicu (smještenu unutar ili pričvršćenu na vanjsko pakovanje lijeka), kako bi bila dostupna bolesnici svaki put kada joj se izda lijek.

Tekstualno upozorenje o riziku teratogenosti bit će uvršteno na vanjsko pakiranje svih lijekova koji sadrže topiramat.

### ***Poziv na prijavu neželjenih dejstava***

Zdravstvene radnike potiče se da prijave neželjena dejstva kod bolesnika koji uzimaju fluorokinolonske antibiotike. Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je važno. Ono omogućava kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

**Kontakt podaci nositelja odobrenja**

Nositelj odobrenja u BiH	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/fax
FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  <small>IZRŠITELJSKO ZA PROIZVODILJU I TRGOVINU LIJEKOVA D.O.O. Igorova Sa: 71120 Vozdola, Tel: +387 (0)33 476 320, 476 222, 476 343 Fax: +387 (0)33 476 320, 476 344, E-mail: farmavita@farmavita.ba</small>	TIRAMAT	<a href="mailto:m.pamuk@farmavita.ba">m.pamuk@farmavita.ba</a> <a href="mailto:farmakovigilansa@farmavita.ba">farmakovigilansa@farmavita.ba</a>	Tel: 033/476 228 Faks: 033/476 225

**Prilog:**

- Topiramate Article-31 referral - New measures to avoid topiramate exposure in pregnancy

S poštovanjem,



Melika Pamuk, dipl.farmaceut, Odgovorna osoba za farmakovigilansu za FARMAVITA d.o.o.  
Sarajevo