

Τοπιραμάτη: Νέοι περιορισμοί για την πρόληψη της έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αγαπητέ επαγγελματία υγείας,

Η παρούσα επιστολή αποστέλλεται σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) για να σας ενημερώσει σχετικά με την εφαρμογή ενός προγράμματος πρόληψης κύησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τοπιραμάτη.

Σύνοψη

- Η τοπιραμάτη μπορεί να προκαλέσει μείζονες συγγενείς δυσπλασίες και περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης έναν πιθανώς αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (ΝΑΔ), συμπεριλαμβανομένων διαταραχών αυτιστικού φάσματος, νοητικής αναπηρίας και διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερδραστηριότητας (ΔΕΠΥ), μετά τη χρήση τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Ισχύουν νέες αντενδείξεις για τη θεραπεία της επιληψίας:
 - στην κύηση, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία,
 - σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας. Η μόνη εξαίρεση είναι μία γυναίκα για την οποία δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική λύση, αλλά η οποία σχεδιάζει μια κύηση και είναι πλήρως ενημερωμένη σχετικά με τους κινδύνους από τη λήψη τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Η τοπιραμάτη για προφύλαξη από την ημικρανία αντενδείκνυται ήδη στην κύηση και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας.
- Η θεραπεία των κοριτσιών με επιληψία και των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία με επιληψία ή ημικρανία θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας ή της ημικρανίας. Η ανάγκη για θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογείται τουλάχιστον μία φορά ετησίως.
- Λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης, στις γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να δοθεί η συμβουλή να χρησιμοποιούν επίσης μια μέθοδο φραγμού.
- Για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που επί του παρόντος χρησιμοποιούν τοπιραμάτη, η θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογηθεί για να επιβεβαιωθεί ότι τηρείται το πρόγραμμα πρόληψης κύησης.

Γενικές πληροφορίες σχετικά με το ζήτημα ασφάλειας

Η τοπιραμάτη ενδείκνυται ως:

- Μονοθεραπεία σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες κρίσεις και πρωτογενώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις.
- Συμπληρωματική θεραπεία σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, εφήβους και ενήλικες με εκδήλωση εστιακών επιληπτικών κρίσεων με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση ή πρωτογενώς γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς και για τη θεραπεία των κρίσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut.
- Προφύλαξη από κεφαλαλγία ημικρανίας σε ενήλικες μετά από προσεκτική αξιολόγηση των πιθανών εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών. Η τοπιραμάτη δεν προορίζεται για οξεία θεραπεία.

Δεδομένα από δύο μελέτες παρατήρησης σε μητρώο με βάση τον πληθυσμό (1, 2) οι οποίες σε μεγάλο βαθμό διεξήχθησαν στο ίδιο σύνολο δεδομένων από τις σκανδιναβικές χώρες υποδεικνύουν ότι ενδέχεται να υπάρχει 2 έως 3 φορές υψηλότερος επιπολασμός διαταραχών αυτιστικού φάσματος, νοητικής αναπηρίας ή διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερδραστηριότητας (ΔΕΠΥ) σε σχεδόν 300 παιδιά μητέρων με επιληψία που εκτέθηκαν στην τοπιραμάτη κατά την ενδομήτρια ζωή, σε σύγκριση με παιδιά μητέρων με επιληψία που δεν εκτέθηκαν σε κάποιο αντιεπιληπτικό φάρμακο (ΑΕΦ).

Μια τρίτη μελέτη παρατήρησης κοόρτης (3) από τις Η.Π.Α. δεν υπέδειξε αυξημένη αθροιστική επίπτωση αυτών των εκβάσεων έως την ηλικία των 8 ετών σε περίπου 1000 παιδιά μητέρων με επιληψία που εκτέθηκαν στην τοπιραμάτη εντός της μήτρας, σε σύγκριση με παιδιά μητέρων με επιληψία που δεν εκτέθηκαν σε κάποιο ΑΕΦ.

Είναι ήδη γνωστό ότι η τοπιραμάτη μπορεί να προκαλέσει μείζονες συγγενείς δυσπλασίες και περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης:

- Τα βρέφη που εκτίθενται σε μονοθεραπεία με τοπιραμάτη εντός της μήτρας διατρέχουν περίπου 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο μειζόνων συγγενών δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων λαγόχειλου/λυκοστόματος, υποσπαδία και ανωμαλιών που αφορούν διάφορα συστήματα του οργανισμού σε σύγκριση με μια ομάδα αναφοράς που δεν εκτέθηκε σε αντιεπιληπτικά φάρμακα. Έχουν αναφερθεί απόλυτοι κίνδυνοι μειζόνων συγγενών δυσπλασιών μετά από έκθεση στην τοπιραμάτη με εύρος από 4,3% (1,4% στην ομάδα αναφοράς) έως 9,5% (3% στην ομάδα αναφοράς) (4).
- Δεδομένα από μητρώα κυήσεων υπέδειξαν υψηλότερο επιπολασμό χαμηλού βάρους γέννησης (< 2.500 γραμμάρια) και μικρού βάρους για την ηλικία κύησης (Small for Gestational Stage, SGA, που ορίζεται ως το βάρος γέννησης κάτω από το 10ο εκατοστημόριο, διορθωμένο σε σχέση με την ηλικία κύησης, στρωματοποιημένο ανά φύλο) για τη μονοθεραπεία με τοπιραμάτη. Στο Μητρώο Κυήσεων για τα Αντιεπιληπτικά Φάρμακα της Βόρειας Αμερικής, ο κίνδυνος SGA στα παιδιά από γυναίκες που έλαβαν τοπιραμάτη ήταν 18%, σε σύγκριση με 5% στα παιδιά από γυναίκες χωρίς επιληψία οι οποίες δεν έλαβαν ΑΕΦ (5).

Για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που επί του παρόντος χρησιμοποιούν τοπιραμάτη η θεραπεία θα πρέπει να επαναξιολογηθεί για να επιβεβαιωθεί ότι τηρείται το πρόγραμμα πρόληψης κύησης (περιγράφεται παρακάτω).

Βασικά στοιχεία του προγράμματος πρόληψης κύησης

Σε κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:

- Η θεραπεία με τοπιραμάνη θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας ή της ημικρανίας .
- Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.
- Η ανάγκη για θεραπεία με τοπιραμάνη σε αυτούς τους πληθυσμούς θα πρέπει να επαναξιολογείται τουλάχιστον μία φορά ετησίως.

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:

- Η τοπιραμάνη για την προφύλαξη από την ημικρανία αντενδείκνυται/νται:
 - στην κύηση,
 - σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας.
- Η τοπιραμάνη για την επιληψία αντενδείκνυται:
 - στην κύηση, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία,
 - σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας. Η μόνη εξαίρεση είναι γυναίκα για την οποία δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική λύση, αλλά η οποία σχεδιάζει μια κύηση και είναι πλήρως ενημερωμένη σχετικά με τους κινδύνους από τη λήψη τοπιραμάνης κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί τεστ κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- Η ασθενής πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένη και να κατανοεί τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση της τοπιραμάνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό περιλαμβάνει την ανάγκη συμβουλευτικής από ειδικό εάν η γυναίκα σχεδιάζει μια κύηση, καθώς και άμεσης επικοινωνίας με ειδικό εάν μείνει έγκυος ή νομίζει ότι μπορεί να είναι έγκυος.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας (όπως ενδομήτρια συσκευή) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στις γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να δοθεί η συμβουλή να χρησιμοποιούν επίσης μια μέθοδο φραγμού.
- Εάν μια γυναίκα σχεδιάζει να μείνει έγκυος, θα πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες ώστε να αλλάξει σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για την επιληψία ή την ημικρανία πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης. Για τη θεραπεία της επιληψίας, η γυναίκα πρέπει επίσης να ενημερωθεί σχετικά με τους κινδύνους για την κύηση από τη μη ελεγχόμενη επιληψία.
- Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει θεραπεία με τοπιραμάνη για την επιληψία μείνει έγκυος, θα πρέπει να παραπεμφθεί αμέσως σε ειδικούς που θα επαναξιολογήσουν τη θεραπεία με τοπιραμάνη και θα εξετάσουν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, καθώς και για προσεκτική προγεννητική παρακολούθηση και συμβουλευτική.
- Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει θεραπεία με τοπιραμάνη ως προφύλαξη από την ημικρανία μείνει έγκυος, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Η γυναίκα θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για προσεκτική προγεννητική παρακολούθηση και συμβουλευτική.

Στα κορίτσια (μόνο για την επιληψία):

- Οι συνταγογράφοι πρέπει να διασφαλίσουν ότι ο/οι γονέας(είς)/φροντιστής(ές) των κοριτσιών που χρησιμοποιούν τοπιραμάτη κατανοεί(ούν) την ανάγκη επικοινωνίας με έναν ειδικό μόλις το παιδί εμφανίσει εμμηναρχή.
- Τότε, η ασθενής και ο/οι γονέας(είς)/φροντιστής(ές) θα πρέπει να λάβουν ολοκληρωμένες πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους λόγω της έκθεσης στην τοπιραμάτη εντός της μήτρας και την ανάγκη για χρήση αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας.

Εκπαιδευτικό υλικό

Προκειμένου να βοηθηθούν οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς στην αποφυγή της έκθεσης στην τοπιραμάτη κατά τη διάρκεια της κύησης και να παρασχεθούν πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους από τη λήψη της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης, θα δοθεί πρόσβαση σε εκπαιδευτικό υλικό που περιλαμβάνει:

- έναν οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στην περίθαλψη των κοριτσιών και των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία με τη χρήση τοπιραμάτης, συμπεριλαμβανομένου ενός εντύπου επίγνωσης κινδύνων, το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται {και να υπογράφεται} κατά τον χρόνο έναρξης της θεραπείας και κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας επανεξέτασης της θεραπείας με τοπιραμάτη από τον θεράποντα ιατρό,
- έναν οδηγό ασθενούς που θα πρέπει να παρέχεται σε όλα τα κορίτσια ή στον/στους γονέα(είς)/φροντιστή(ές) τους και στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που χρησιμοποιούν τοπιραμάτη,
- μια κάρτα ασθενούς (η οποία εσωκλείεται ή επισυνάπτεται στην εξωτερική συσκευασία), έτσι ώστε να παρέχεται στην ασθενή κάθε φορά που διανέμεται το φάρμακο.

Θα προστεθεί μια προειδοποίηση με κείμενο για τον κίνδυνο τερατογένεσης στην εξωτερική συσκευασία όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τοπιραμάτη.

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν TOPAMAC (Topiramate) και JADIX (Topiramate). Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχωρήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση των TOPAMAC (Topiramate) και JADIX (Topiramate) μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr>
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040380 ή 213-2040337
- Μπορείτε επίσης να σαρώσετε μέσω του «έξυπνου» κινητού σας τον παρακάτω κωδικό QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



Εναλλακτικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται:

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Φαρμακευτικό προϊόν	Ταχυδρομική Διεύθυνση	Ηλεκτρονική Διεύθυνση	Αριθμός Τηλεομοιοτυπίας	Αριθμός τηλεφώνου
JANSSEN-CILAG	TOPAMAC (Topiramate)	Λεωφόρος Ειρήνης 56, 15121, Πεύκη, Αθήνα	Τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης: Farmaco@its.jnj.com	-Τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 6129190	Τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης: 6974800729
PHARMAZAC S.A.	JADIX (Topiramate)	Ναούσης 31, Αθήνα 104 47 Ελλάδα	Τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης: pn@creativephs.com	2103259368	Τμήμα φαρμακοεπαγρύπνησης: 2103259365

Επικοινωνία με την εταιρεία

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις ή χρειάζεστε πρόσθετες πληροφορίες, παρακαλείστε να επικοινωνήσετε για το φαρμακευτικό προϊόν:

- TOPAMAC (Topiramate) με την Janssen Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε. και το Τμήμα Ιατρικής Ενημέρωσης στο τηλέφωνο: 210 8090000
- JADIX (Topiramate) με την Pharmazac S.A. και το Τμήμα Ιατρικής Ενημέρωσης στο τηλέφωνο: 210 3418889

**Medical Director,
Janssen-Cilag**

**General Manager,
Pharmazac SA**

Αναφορές

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. Published online May 31, 2022. 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. Published online April 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. 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.