Johnson&Johnson

Квітень 2025

Ці матеріали призначені виключно для освітніх цілей і не є рекламними

**Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (DHPC) щодо лікарського засобу Топамакс® (топірамат), капсули по 25 мг або 50 мг**

**Топірамат (topiramate): Нові обмеження для запобігання внутрішньоутробного впливу на дитину під час вагітності**

Шановні спеціалісти системи охорони здоров'я!

ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», власник реєстраційного посвідчення, за рекомендаціями Європейської медичної агенції та за погодженням з Державним експертним центром МОЗ України повідомляє про впровадження **програми запобігання вагітності для лікарських засобів, що містять топірамат (topiramate).**

**Резюме:**

- Застосування топірамату (topiramate) в період вагітності може спричинити серйозні вроджені вади розвитку та затримку росту плода. Останні дані також свідчать про можливий підвищений ризик порушень нервово-психічного розвитку (ПНРП), зокрема розладів аутистичного спектру, порушень інтелектуального розвитку та синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), після застосування топірамату (topiramate) під час вагітності.
- Для лікування епілепсії застосовуються такі нові протипоказання до застосування топірамату (topiramate):
  - у період вагітності, за винятком випадків, коли немає відповідного альтернативного методу лікування;
  - у жінок з репродуктивним потенціалом, які не застосовують високоефективні методи контрацепції. Єдиним винятком є жінки, для яких немає відповідної альтернативи, але які планують вагітність і повністю поінформовані про ризики, пов'язані із застосуванням топірамату (topiramate) під час вагітності.
- Топірамат (topiramate) для профілактики мігрені вже протипоказаний у період вагітності та жінкам з репродуктивним потенціалом, які не застосовують високоефективних методів контрацепції.
- Лікування дітей жіночої статі (тільки для лікування епілепсії) і жінок з репродуктивним потенціалом, повинен розпочинати та контролювати лікар, який має досвід лікування епілепсії або мігрені. Необхідність лікування топіраматом (topiramate) слід переглядати щонайменше раз на рік.
- Через потенційну взаємодію з топіраматом (topiramate) жінкам, які застосовують системні гормональні контрацептиви, слід рекомендувати також використовувати бар'єрні методи контрацепції.

У жінок з репродуктивним потенціалом, які застосовують топірамат (topiramate), слід переглянути лікування, щоб підтвердити, що вони дотримуються програми запобігання вагітності.

**Загальна інформація щодо проблем безпеки**

Показання до застосування топірамату (topiramate):

- Як монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів.
- Як додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів або первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів та лікування нападів, асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто.
- Для профілактики нападів мігрені у дорослих (пацієнтів віком від 12 років і старше), після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування. Топірамат (topiramate) не рекомендований для лікування гострих станів.

Дані двох обсерваційних популяційних реєстрових досліджень (1, 2), проведених на основі майже однакового набору даних з країн Північної Європи, вказують на те, що поширеність розладів аутистичного спектру, порушень інтелектуального розвитку або синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) у майже 300 дітей хворих на епілепсію матерів, які зазнали впливу топірамату (topiramate) внутрішньоутробно, може бути у 2–3 рази вищою, ніж у дітей хворих на епілепсію матерів, які не зазнали впливу протиепілептичних лікарських засобів (ПЕЛЗ) внутрішньоутробно.
Третє обсерваційне когортне дослідження (3), проведене в США, не виявило підвищеної кумулятивної частоти цих ускладнень до досягнення 8-річного віку в приблизно 1000 дітей хворих на епілепсію матерів, які зазнали впливу топірамату (topiramate) внутрішньоутробно, порівняно з дітьми хворих на епілепсію матерів, які не зазнали впливу ПЕЛЗ внутрішньоутробно.

Уже добре відомо, що топірамат (topiramate) може спричинити серйозні вроджені вади розвитку та затримку росту плода в разі його застосування під час вагітності:

- Немовлята, матері яких отримували монотерапію топіраматом (topiramate) у період вагітності, мають приблизно в 3 рази більший ризик серйозних вроджених вад розвитку, зокрема розщеплення губи/піднебіння, гіпоспадії та аномалій різних систем організму, порівняно з референтною групою, яка не отримувала ПЕЛЗ. Абсолютний ризик виникнення серйозних вроджених вад розвитку в дітей, матері яких застосовували топірамат (topiramate) у період вагітності, становив від 4,3 % (1,4 % у референтній групі) до 9,5 % (3 % у референтній групі) (4).
- Дані з реєстрів вагітностей вказують на більшу поширеність низької ваги при народженні (< 2 500 грамів) та того, що дитина буде малою для гестаційного віку (МГВ; визначається як маса тіла при народженні нижче за 10-й процентиль, скоригована на гестаційний вік, стратифікована за статтю) при монотерапії топіраматом (topiramate). У Північноамериканському реєстрі вагітностей, пов'язаних із застосуванням протиепілептичних засобів, ризик МГВ у дітей жінок, які застосовували топірамат (topiramate), становив 18 %, порівняно з 5 % у дітей жінок без епілепсії, які не отримували ПЕЛЗ (5).

Для жінок з репродуктивним потенціалом, які зараз застосовують топірамат (topiramate), слід провести повторну оцінку лікування, щоб підтвердити, що вони дотримуються програми запобігання вагітності (описаної нижче).

**Ключові елементи програми запобігання вагітності**

<u>У дітей жіночої статі та жінок з репродуктивним потенціалом:</u>

- Лікування топіраматом (topiramate) має розпочинати та контролювати лікар з відповідним досвідом лікування епілепсії або мігрені.
- Слід розглянути альтернативні варіанти лікування.
- Необхідність лікування топіраматом (topiramate) у цих групах населення слід переглядати щонайменше раз на рік.

У жінок з репродуктивним потенціалом:

- Топірамат (topiramate) для профілактики мігрені протипоказаний:
  - у період вагітності,
  - у жінок з репродуктивним потенціалом, які не застосовують високоефективні методи контрацепції.
- Топірамат (topiramate) для лікування епілепсії протипоказаний:
  - у період вагітності, за винятком випадків, коли немає відповідного альтернативного методу лікування.
  - у жінок з репродуктивним потенціалом, які не застосовують високоефективні методи контрацепції. Єдиним винятком є жінки, для яких немає відповідної альтернативи, але які планують вагітність і повністю поінформовані про ризики, пов'язані із застосуванням топірамату (topiramate) під час вагітності.
- Перед початком лікування слід провести аналіз на вагітність.
- Пацієнтка повинна бути повністю поінформована та розуміти потенційні ризики, пов'язані із застосуванням топірамату (topiramate) в період вагітності. Це включає необхідність консультації спеціаліста, якщо жінка планує вагітність, і негайного звернення до спеціаліста, якщо вона завагітніла або думає, що може бути вагітною.
- Необхідно використовувати принаймні один високоефективний метод контрацепції (наприклад, внутрішньоматкову спіраль) або дві додаткові форми контрацепції, зокрема бар'єрний метод, протягом лікування та впродовж щонайменше 4 тижнів після припинення лікування. Жінкам, які застосовують системні гормональні контрацептиви, слід рекомендувати додатково використовувати бар'єрний метод.
- Якщо жінка планує завагітніти, слід докласти зусиль для переходу на відповідний альтернативний метод лікування епілепсії або мігрені до припинення застосування контрацепції. При лікуванні епілепсії жінку також необхідно поінформувати про ризики неконтрольованої епілепсії під час перебігу вагітності.
- Якщо жінка, яка застосовує топірамат (topiramate) для лікування епілепсії, завагітніла, її слід негайно направити до спеціалістів для перегляду лікування топіраматом (topiramate) і розгляду альтернативних варіантів лікування, а також для ретельного пренатального спостереження та консультування.
- Якщо жінка, яка застосовує топірамат (topiramate) для профілактики мігрені, завагітніла, лікування слід негайно припинити. Жінку слід направити до спеціаліста для ретельного пренатального спостереження та консультування.

У дітей жіночої статі (тільки для лікування епілепсії):

- Лікарі повинні переконатися, що батьки/опікуни дітей жіночої статі, які застосовують топірамат (topiramate), розуміють необхідність звернутися до спеціаліста, як тільки у дитини настане менархе.
- Під час такого звернення пацієнтці та батькам/опікунам слід надати вичерпну інформацію про ризики, пов'язані із застосуванням топірамату (topiramate) в період вагітності, а також про необхідність застосування високоефективних методів контрацепції.

**Інформаційні матеріали**

Щоб допомогти спеціалістам системи охорони здоров'я і пацієнтам уникнути впливу топірамату (topiramate) під час вагітності та надати інформацію про ризики, пов'язані з його застосуванням у період вагітності, будуть розроблені інформаційні матеріали, зокрема:

- інструкція для спеціалістів системи охорони здоров'я, які здійснюють лікування дітей жіночої статі і жінок з репродуктивним потенціалом, котрі застосовують топірамат (topiramate), що включає форму поінформованості про ризики, яка повинна використовуватися (і підписуватися) під час початку лікування та під час кожного щорічного перегляду лікування топіраматом (topiramate) лікуючим лікарем,

- інструкція для пацієнта, яку потрібно надавати всім дітям жіночої статі або їхнім батькам/опікунам, а також жінкам з репродуктивним потенціалом, які застосовують топірамат (topiramate).

Текстове попередження (і піктограму) про ризик тератогенності буде додано на зовнішню упаковку всіх лікарських засобів, що містять топірамат (topiramate).

**Перелік літературних джерел:**


1. Bjørk 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, Bjørk 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. Онлайн-публікація до виходу в друк. PMID: 37067807.
3. Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT, et al. Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure. N Engl J Med. 2024 Mar 21;390(12):1069-1079. doi: 10.1056/NEJMoa2309359. PMID: 38507750; PMCID: PMC11047762.
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.


**Інформація щодо інформування про побічні реакції:**

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року №898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за №73/13340 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року №996) слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/

**Для повідомлень власнику реєстраційного посвідчення:**


ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна ІІ»
Україна, 01010, місто Київ, вул. Князів Острозьких, будинок 32/2
Повідомлення про небажані реакції: DrugsSafetyUA@its.jnj.com
Телефон: +38 044 500 91 31


EM-182946