



# Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

DML-MLO.4410.25.2023.AR.2

Warszawa, 31-10-2023

<b>Naczelna Izba Aptekarska</b>	
Wpłynęło dn.	2023 -10- 31
L.dz.	30/1123/2023
Podpis	

**Szanowna Pani**  
**Elżbieta Piotrowska-Rutkowska**  
**Prezes Naczelnej Rady Aptekarskiej**  
**Naczelna Izba Aptekarska**  
**ul. Długa 16**  
**00-238 Warszawa**

W związku z zaleceniami Komitetu ds. bezpieczeństwa PRAC Europejskiej Agencji Leków, ws. produktów leczniczych zawierających topiramate lub topiramate w połączeniu z fenterminą i nowych ograniczeń mających na celu zapobiegania narażeniu w okresie ciąży, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (dalej Urząd) zwraca się z uprzejmą prośbą o Państwa wsparcie w rozpowszechnieniu wśród farmaceutów informacji o zatwierdzonym przez Urząd komunikacie do fachowych pracowników ochrony zdrowia.

Przygotowany komunikat ma na celu przekazać informację o wdrożeniu programu zapobiegania ciąży dla produktów leczniczych zawierających topiramate. W załączeniu przekazujemy niniejszy komunikat bezpieczeństwa.

z upoważnienia Prezesa

**Andrzej Czesławski**

**Dyrektor**

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki:

1. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Do wiadomości:

1. Iwona Wiczorek - Regulatory Affairs Head and Therapeutic Area Expert

telefon: +48 22 492 11 00  
adres email: [urpl@urpl.gov.pl](mailto:urpl@urpl.gov.pl)  
strona www: [urpl.gov.pl](http://urpl.gov.pl)

RODO - Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych znajduje się na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://urpl.gov.pl/pl/daneosobowe>).

Aleje Jerozolimskie 181c  
02-222 Warszawa

2 listopada 2023

## **Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia**

### **Topiramát oraz topiramát w połączeniu z fenterminą: Nowe ograniczenia w celu zapobiegania narażeniu w okresie ciąży**

Szanowni Państwo,

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających topiramát lub topiramát w połączeniu z fenterminą, w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, pragną przekazać informacje o wdrożeniu programu zapobiegania ciąży dla produktów leczniczych zawierających topiramát.

#### **Podsumowanie**

- Topiramát może powodować poważne wady wrodzone i zahamowanie rozwoju płodu, jeśli jest stosowany w okresie ciąży. Najnowsze dane sugerują również potencjalnie zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (z ang. neurodevelopmental disorders, NDD), w tym zaburzenia ze spektrum autyzmu, niepełnosprawność intelektualną i zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (z ang. ADHD) po zastosowaniu topiramátu w okresie ciąży.
- Nowe przeciwwskazania obowiązujące w leczeniu padaczki, dotyczące produktów jednoskładnikowych zawierających topiramát:
  - u kobiet w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego;
  - u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej metody antykoncepcji. Jedyny wyjątek dotyczy kobiet planujących ciążę, dla których nie ma odpowiedniej alternatywy terapeutycznej i które są w pełni poinformowane o ryzyku związanym z przyjmowaniem topiramátu w okresie ciąży.
- Topiramát stosowany w profilaktyce migreny i produkty złożone zawierające topiramát z fenterminą w leczeniu nadwagi są już przeciwwskazane u kobiet w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

- Leczenie dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu padaczki lub migreny lub kontroli masy ciała w przypadku produktów złożonych. Konieczność stosowania leczenia należy oceniać co najmniej raz w roku.
- Ze względu na możliwe interakcje, kobietom stosującym ogólnie działające hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie również metody mechanicznej/barierowej.
- W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosujących obecnie topiramát lub topiramát w połączeniu z fenterminą, leczenie należy poddać ponownej ocenie w celu potwierdzenia, że program zapobiegania ciąży jest przestrzegany.

### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Topiramát (produkty jednoskładnikowe) jest wskazany jako:

- Monoterapia częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.
- Terapia uzupełniająca u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi oraz leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta.
- Zapobieganie migreny u osób dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Topiramát nie jest zalecany w leczeniu ostrego bólu głowy.

Produkty złożone zawierające topiramát w połączeniu z fenterminą są wskazane jako leki:

- wspomagające dietę o obniżonej kaloryczności i aktywność fizyczną u pacjentów z otyłością (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) lub nadwagą (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) z chorobami współistniejącymi związanymi z masą ciała, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 lub dyslipidemia.

Dane z dwóch obserwacyjnych populacyjnych badań rejestrowych<sup>1,2</sup> przeprowadzonych w większości na tym samym zbiorze danych z krajów skandynawskich, sugerują, że może występować 2- do 3-krotnie większa częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu, niepełnosprawności intelektualnej lub zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (z ang. ADHD) u prawie 300 dzieci matek z padaczką narażonych na

topiramat w okresie płodowym, w porównaniu z dziećmi matek z padaczką, które nie były narażone na działanie leku przeciwpadaczkowego (z ang. anti-epileptic drug, AED).

Trzecie obserwacyjne badanie kohortowe<sup>3</sup> z USA nie wykazało zwiększonej skumulowanej częstości występowania tych skutków do 8 roku życia u około 1000 dzieci matek z padaczką, narażonych na topiramat w okresie płodowym, w porównaniu z dziećmi matek z padaczką nienarażonych na działanie leku przeciwpadaczkowego.

Wiadomo już, że topiramat może powodować poważne wady wrodzone i ograniczenie rozwoju płodu, gdy jest stosowany w okresie ciąży:

- Niemowlęta narażone w okresie płodowym na topiramat stosowany w monoterapii mają około 3-krotnie zwiększone ryzyko dużych wrodzonych wad rozwojowych, w tym: rozszczepu wargi lub podniebienia, spodziectwa i anomalii obejmujących różne układy narządowe w porównaniu z grupą referencyjną nienarażoną na leki przeciwpadaczkowe. Bezwzględne ryzyko wystąpienia poważnych wrodzonych wad rozwojowych po ekspozycji na topiramat wynosiło od 4,3% (1,4% w grupie referencyjnej) do 9,5% (3% w grupie referencyjnej)<sup>4</sup>.
- Dane z rejestrów ciążyowych wskazują na większą częstość występowania małej masy urodzeniowej (<2500 gramów) i małej masy płodu w stosunku do wieku ciążowego (SGA; zdefiniowana jako masa urodzeniowa poniżej 10. percentyla skorygowanego dla ich wieku ciążowego, stratyfikowana według płci) w przypadku monoterapii topiramatem. Na podstawie danych z rejestru North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry ryzyko SGA u dzieci kobiet przyjmujących topiramat wynosiło 18%, w porównaniu z 5% u dzieci kobiet bez padaczki nieotrzymujących leku przeciwpadaczkowego<sup>5</sup>.

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosujących aktualnie topiramat lub topiramat z fenterminą, leczenie powinno zostać ponownie ocenione w celu potwierdzenia, że program zapobiegania ciąży jest przestrzegany (opisany poniżej).

### **Kluczowe elementy programu zapobiegania ciąży**

#### U dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym

- Leczenie topiramatem lub topiramatem w połączeniu z fenterminą powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu padaczki lub migreny lub kontroli masy ciała, odpowiednio.
- Należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne.

- Potrzeba leczenia topiramatem w tych populacjach powinna być ponownie oceniana co najmniej raz w roku.

#### U kobiet w wieku rozrodczym

- Topiramat w profilaktyce migreny i topiramat w połączeniu z fenterminą w kontroli masy ciała jest przeciwwskazany:
  - w okresie ciąży
  - u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej metody antykoncepcji.
- Topiramat w leczeniu padaczki jest przeciwwskazany:
  - w okresie ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy leczenia
  - u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji. Jedyny wyjątek dotyczy kobiet planujących ciążę, dla których nie ma odpowiedniej alternatywy terapeutycznej i które są w pełni poinformowane o ryzyku związanym z przyjmowaniem topiramatu w okresie ciąży.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy.
- Pacjentka musi być w pełni poinformowana i musi rozumieć potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu w okresie ciąży. Obejmuje to konieczność konsultacji specjalistycznej, jeśli kobieta planuje ciążę, oraz konieczność niezwłocznej konsultacji z lekarzem specjalistą, jeśli zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży.
- Podczas leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po jego zakończeniu należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną/barierową. Kobietom stosującym ogólnie działające hormonalne środki antykoncepcyjne należy również zalecić stosowanie metody mechanicznej/barierowej.
- Jeśli kobieta planuje zajść w ciążę, przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji należy zmienić leczenia padaczki lub migreny na odpowiednią alternatywną terapię, a leczenie topiramatem w połączeniu z fenterminą należy przerwać. Jeśli kobieta jest leczona z powodu padaczki, należy ją również poinformować o ryzyku dla ciąży związanym z niekontrolowaną padaczką.
- Jeśli kobieta leczona topiramatem z powodu padaczki zajdzie w ciążę, powinna niezwłocznie zostać skierowana do specjalistów w celu ponownej oceny leczenia

topiramatem i rozważenia alternatywnych opcji leczenia, a także w celu dokładnej kontroli prenatalnej i poradnictwa.

- Jeśli kobieta leczona topiramatem w celu zapobiegania migrenie oraz topiramatem w połączeniu z fenterminą w celu kontroli masy ciała i zajdzie w ciążę, leczenie należy natychmiast przerwać. Kobieta powinna zostać skierowana do specjalisty w celu dokładnej kontroli prenatalnej i poradnictwa.

#### U dzieci płci żeńskiej (tylko w leczeniu padaczki i migreny)

- Lekarze przepisujący lek muszą upewnić się, że rodzice lub opiekunowie dziewcząt stosujących topiramat rozumieją konieczność skontaktowania się ze specjalistą, gdy u dziecka wystąpi pierwsza miesiączka.
- W tym czasie pacjentka i rodzice lub opiekunowie pacjentki powinni otrzymać wyczerpujące informacje na temat ryzyka związanego z ekspozycją na topiramat w okresie płodowym oraz konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji.

#### **Materiały edukacyjne**

Aby pomóc pracownikom ochrony zdrowia i pacjentkom uniknąć narażenia na topiramat w okresie ciąży oraz w celu dostarczenia informacji na temat ryzyka związanego z przyjmowaniem topiramatu w okresie ciąży, zostaną przygotowane materiały edukacyjne, w skład których wejdą:

- przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia zaangażowanych w opiekę nad dziećmi płci żeńskiej i kobietami w wieku rozrodczym stosującymi topiramat lub topiramat w połączeniu z fenterminą, w tym coroczny formularz świadomości ryzyka, który musi być stosowany przez lekarza prowadzącego w momencie rozpoczęcia leczenia i podczas każdego corocznego przeglądu leczenia topiramatem,
- przewodnik dla pacjenta, który powinien być dostarczony wszystkim dzieciom płci żeńskiej lub ich rodzicom/opiekunom oraz kobietom w wieku rozrodczym stosującym topiramat lub topiramat w połączeniu z fenterminą,
- karta pacjenta (umieszczona wewnątrz lub dołączona do opakowania zewnętrznego), która powinna być przekazywana pacjentce za każdym razem, gdy lek jest wydawany.

Do opakowania zewnętrznego wszystkich produktów leczniczych zawierających topiramate oraz topiramate w połączeniu z fenterminą zostanie dodane ostrzeżenie pisemne dotyczące ryzyka teratogennego.

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem topiramatu lub topiramatu w połączeniu z fenterminą zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Działań Niepożądanych Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl/>

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego produktu leczniczego dostępny jest na stronie internetowej: <http://www.urpl.gov.pl>

Podejrzewane działanie niepożądane można także zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt.

Tabela 1 Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych i/lub przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych

<b>Nazwa Produktu Leczniczego</b>	<b>Podmiot Odpowiedzialny</b>	<b>Dane kontaktowe</b>
Epitoram, Topiramate Aurovitas	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D lokal 27, 01-909 Warszawa e-mail: <a href="mailto:pv@aurovitas.pl">pv@aurovitas.pl</a> tel: +48 699 711 147

Etopro	Bausch Health Ireland Limited	Bausch Health Poland sp. z o.o. ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów e-mail: <a href="mailto:dzialania.niepozadane@bauschhealth.com">dzialania.niepozadane@bauschhealth.com</a> tel.: +48 17 86 55 100 lub + 48 22 62 72 888
Topamax	Janssen-Cilag International NV	Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. ul. Hłżecka 24, 02-135 Warszawa <a href="mailto:JanssenVPPoland@its.inj.com">JanssenVPPoland@its.inj.com</a> tel.: +48 22 237 60 00
Toramant	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	Neuraxpharm Polska Sp. z o.o. ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa <a href="mailto:PV-Poland@neuraxpharm.com">PV-Poland@neuraxpharm.com</a> tel: +48 800 005 215
Oritop	Orion Corporation	Orion Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Fabryczna 5a, 00-446 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: MBR Consulting s.c. strona internetowa: <a href="https://orionpharma.info.pl">https://orionpharma.info.pl</a> e-mail: <a href="mailto:gdpr@orionpharma.info.pl">gdpr@orionpharma.info.pl</a> tel.: +48 22 833 31 77
Qsiva*	Vivus BV	VIVUS BV ul. Strawinskylaan 4117 1077 ZX Amsterdam, Holandia e-mail: <a href="mailto:bvmedaffairs@vivus.com">bvmedaffairs@vivus.com</a> tel.: +48 800 005 290

\*Produkt leczniczy nie znajduje się w obrocie na terenie Polski na dzień dystrybucji komunikatu

Komunikat został opracowany we współpracy URPLW MiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.



## Referencje

---

- <sup>1</sup> **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.
- <sup>2</sup> **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. Online ahead of print. PMID: 37067807.
- <sup>3</sup> **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.*
- <sup>4</sup> **CohenJM, Alvestad S, Cesta CE, et al.** Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol.* 2023; 93(3):551-562.
- <sup>5</sup> **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.

z upoważnienia Prezesa

Andrzej Czesławski

Dyrektor

/dokument podpisany elektronicznie/