ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Информация о рисках применения лекарственного препарата Топалепсин (топирамат) у женщин детородного возраста

Прочтите внимательно данное информационное письмо перед назначением лекарственного препарата (ЛП) Топалепсин пациенткам женского пола.

В настоящем документе изложена актуальная, основанная на современных научных данных информация о рисках серьезных врожденных пороков развития, нарушения развития нервной системы и возможного негативного влияния на внутриутробный рост плода при применении топирамата во время беременности. Кроме того, описаны рекомендуемые меры по минимизации данных рисков у пациенток и обеспечению их всесторонней информированности о потенциальных неблагоприятных последствиях лечения.

Рекомендации для врачей, назначающих Топалепсин

Назначение ЛП Топалепсин возможно только после исключения беременности на основании отрицательного теста на беременность:

— Оцените репродуктивный потенциал пациентки.

— Проведите детальное консультирование пациентки, обеспечив полное понимание следующих аспектов:

- альтернативные терапевтические варианты;
- риск развития нарушений развития нервной системы у ребенка (в частности, расстройств аутистического спектра, умственной отсталости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности);
- риск задержки внутриутробного развития плода;
- риска серьезных врожденных пороков развития у ребенка (в частности, пороков сердца, челюстно-лицевых дефектов, гипоспадии и других аномалий развития);
- необходимость выполнения теста на беременность до начала приема препарата, а также проведение теста на беременность при наличии клинических показаний (например, при подозрении на нарушение режима контрацепции или снижении эффективности методов контрацепции);
- необходимость использования высокоэффективных методов контрацепции на протяжении всего курса лечения и как минимум 4 недели после прекращения терапии.

— Передайте пациентке ссылку в сети Интернет *[https://www.akrikhin.ru/upload/akrikhin.pim/assets/4601969009194/ASSET_INSTRUCTIONS/Топалепсин_Памятка%20для%20пациенток_детородного_возраста.pdf]* или предложите пациентке сфотографировать камерой на телефоне QR-код на последней странице, в котором зашифрована ссылка на **Памятку для пациенток детородного возраста**.

У пациенток репродуктивного возраста необходимо **не реже одного раза в год** проводить оценку приверженности мерам предотвращения беременности, обсуждение потенциальных рисков приема препарата в период беременности, а при наличии показаний — пересмотр целесообразности продолжения терапии.

В случае наступления беременности необходимо провести индивидуальную оценку рисков для пациентки и плода, подробно информировать пациентку о возможных неблагоприятных исходах, а также рекомендовать ей как можно раньше **обратиться к врачу — акушеру-гинекологу** с опытом ведения осложненной беременности для дальнейшего наблюдения и тактики ведения.

В случае наступления беременности на фоне терапии ЛП Топалепсин для **профилактики мигрени**, лечение необходимо немедленно прекратить. При применении ЛП Топалепсин по показанию **«эпилепсия»** следует провести тщательную оценку соотношения потенциальных рисков и ожидаемой клинической пользы, рассматривая возможность перехода на альтернативную противоэпилептическую терапию.

Особое внимание следует уделять информированию пациенток с сохраненным детородным потенциалом, для которых **ЛП Топалепсин является единственным препаратом, обеспечивающим адекватный контроль заболевания**. Необходимо подробно разъяснять риски применения топирамата в период беременности, а также об известных рисках неконтролируемой эпилепсии для беременности и потенциальном риске от применения препарата для плода.

Риски, связанные с применением лекарственного препарата Топалепсин во время беременности



…н обладает тератогенным потенциалом. У детей, подвергшихся внутри…здействию ЛП Топалепсин, отмечается повышенный риск врожденных …ития, нарушений развития нервной системы, а также более высокая …й массы тела при рождении и задержки внутриутробного роста.

Врожденные пороки развития

Согласно данным **Североамериканского регистра беременных, принимающих противоэпилептические препараты**, частота серьезных врожденных пороков развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию топироматом в режиме монотерапии, составила **4,3 %**, тогда как в контрольной группе (без приема противоэпилептических препаратов) — **1,4 %**[1].

К наиболее частым порокам развития относятся:
— черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба,
— гипоспадия,
— аномалии развития различных органов и систем.

Данные **популяционного регистра из стран Северной Европы также указывают на двух-трехкратное увеличение риска серьезных врожденных пороков развития** (до **9,5 %**), по сравнению с контрольной группой, не принимавшей противоэпилептические препараты (**3,0 %**)[2].

Исследования свидетельствуют о том, что комбинированная терапия противоэпилептическими препаратами сопровождается более высоким риском тератогенности по сравнению с монотерапией. Риск развития врожденных пороков развития является **дозозависимым**, причем тератогенные эффекты наблюдаются даже при низких дозах[3].

Кроме того, у женщин, получавших топирамат и родивших ребенка с врожденным пороком развития, по-видимому, существует по**вышенный риск развития мальформации при последующих беременностях** при приеме топирапата.

Нарушения развития нервной системы

Данные **двух популяционных исследований, основанных на регистрах**, проведенных в странах Северной Европы[4,5], свидетельствуют **о двух-трех кратном увеличении частоты** расстройств аутистического спектра, умственной отсталости и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию ЛП Топалепсин, по сравнению с детьми, рожденными от женщин с эпилепсией, не получавших противоэпилептическую терапию.

В то же время результаты **третьего когортного наблюдательного исследования**, проведенного в США, **не подтвердили** увеличение частоты указанных нарушений среди примерно **1000 детей**, чьи матери с эпилепсией принимали топирамат во время беременности, по сравнению с детьми матерей с эпилепсией, не получавших противоэпилептических препаратов[6].

Нарушение внутриутробного роста плода

У новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию топирамата, отмечено **увеличение относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ)**, что определяется как масса тела при рождении ниже **10-го процентиля** с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу, а также **повышенная частота низкой массы тела при рождении (< 2500 г)**.

Согласно данным **Североамериканского регистра беременных, принимающих противоэпилептические препараты**, частота НГВ среди женщин, получавших топирамат, составила **18 %**, тогда как среди женщин без эпилепсии, не принимавших противоэпилептическую терапию, этот показатель составлял **5 %**[7].

НГВ наблюдается при применении любых доз, с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ больше среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата

во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена.

Также существует **повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения**, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая топирамат.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата.

---

[1] Топирамат // Электронный справочник лекарственных средств EMC [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=Topiramate (дата обращения: 27.01.2025).
[2] Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. Ann Neurol. 2023; 93(3):551-562
[3] Топирамат // Электронный справочник лекарственных средств EMC [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=Topiramate (дата обращения: 27.01.2025).
[4] 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; 79 (7): 672-682.
[5] 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; 80 (6): 568 – 577.
[6] 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.
[7] North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.aedpregnancyregistry.org/ (дата обращения: 27.01.2025).

Памятка для пациенток детородного возраста доступна по QR-коду:

Сообщите о побочных эффектах (нежелательных реакциях), развившихся при применении лекарственного препарата Топалепсин.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
Телефон: +7 (800) 550 99 03
Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), 142450, Московская область, г. о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29, телефон: +7 (495) 702-95-03, или 105064, Россия, Москва, улица Земляной Вал, дом 9, Бизнес-центр «СИТИДЕЛ», телефон: +7 (495) 721-36-97, адрес электронной почты: info@akrikhin.ru или safety@akrikhin.ru, сайт: https://www.akrikhin.ru/