

## Tibb işçisini məlumatlandırma məktubu

02.02.2024

**Mövzu:** Hamiləlik dövründə topiramət istifadəsinin zərərli təsirlərinin qarşısını almaq məqsədilə tətbiq edilən yeni məhdudiyətlər.

Hörmətli tibb işçisi,

Bu məktubun məqsədi hamiləlik dövründə topiramətin zərərli təsirlərinin qarşısını almaq üçün yeni məhdudiyətlərlə bağlı Sizi məlumatlandırmaqdır. Bu məktub "Johnson & Johnson" şirkətinin verdiyi məlumatlara əsasən, Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi "Analitik Ekspertiza Mərkəzi" Publik hüquqi şəxsinin Farmakonəzarət şöbəsi ilə razılaşdırılaraq hazırlanmışdır. Məktuba [www.pharma.az](http://www.pharma.az) internet saytıdan da baxa bilərsiniz.

### Xülasə

- Topiramətin hamiləlik dövründə istifadəsi ciddi anadangəlmə qüsurlar (malformasiyalar) və ana bətnində dölün inkişafının məhdudlaşması ilə nəticələne bilər. Aparılmış son tədqiqatlardan əldə edilmiş məlumatlar hamiləlik dövründə topiramətin istifadəsindən sonra autizm spektri pozğunluğu, əqli (intellektual) inkişafda gerilik, diqqət əskikliyi və hiperaktivlik sindromu daxil olmaqla, nevroloji inkişaf pozğunluqları riskinin arta biləcəyini göstərmişdir.
- Topiramət tərkibli dərman vasitələrinin epilepsiyanın müalicəsində istifadəsinə yeni əks göstərişlər əlavə edilir:
  - hamiləlik, uyğun alternativ müalicənin olmadığı hallar istisna olmaqla;
  - yüksək effektivliyə malik kontraseptiv metoddan istifadə etməyən reproduktiv potensiala malik qadınlar. Yeganə istisna hər hansı uyğun alternativin olmadığı, lakin hamiləlik planlaşdıran və hamiləlik dövründə topiramət qəbul etməyin riskləri haqqında tam məlumatlı olan qadınlar üçün tətbiq edilir.
- Miqrenin profilaktikası məqsədilə topiramət tərkibli dərman vasitələrinin hamiləlik dövründə və yüksək effektivliyə malik kontraseptiv metoddan istifadə etməyən reproduktiv potensiala malik qadınlarda istifadəsi əks göstərişdir.
- Qız uşaqlarında və reproduktiv potensiala malik qadınlarda müalicəyə epilepsiya və ya miqrenin idarə edilməsində təcrübəsi olan həkimlər tərəfindən başlanmalı və nəzarət edilməlidir. Müalicə zərurəti ən azı ildə bir dəfə yenidən qiymətləndirilməlidir.
- Potensial qarşılıqlı təsir səbəbi ilə sistem təsirli hormonal kontraseptivlərdən istifadə edən qadınlara baryer metodundan da istifadə etmələri tövsiyə edilməlidir.

- Hal-hazırda topiramət istifadə edən reproduktiv potensiala malik qadınlarda hamiləliyin profilaktikası proqramına riayət edildiyini təsdiqləmək məqsədilə müalicə yenidən qiymətləndirilməlidir.

## Təhlükəsizlik probleminin təsviri

Topiramət aşağıdakı hallarda istifadə edilir:

- monoterapiya kimi ikinci dərəcəli geniş yayılmış tutmalarla və ya onlarsız parsial tutmaları və birinci dərəcəli geniş yayılmış toniko-klonik tutmaları olan böyüklərin və 6 yaşdan yuxarı uşaqların müalicəsi üçün.
- parsial və ya geniş yayılmış toniko-klonik tutmaları olan böyüklərdə və 2 yaşdan yuxarı uşaqlarda yanaşı müalicə kimi, həmçinin Lennoks-Qasto sindromu fonunda tutmaların müalicəsi üçün.
- alternativ müalicənin mümkünlüyünün dəqiq qiymətləndirilməsindən sonra böyüklərdə miqren tutmalarının profilaktikası üçün.

Topiramət kəskin miqren tutmalarının müalicəsi üçün nəzərdə tutulmamışdır.

Skandinaviya ölkələrində əsasən eyni məlumat toplusunda aparılmış iki müşahidəli populyasiya əsaslı tədqiqatdan (1, 2) əldə edilmiş məlumatlar epilepsiyəəleyhinə dərman vasitələrinin təsirinə məruz qalmamış epilepsiyalı anaların uşaqları ilə müqayisədə ana bətnində topiramətin təsirinə məruz qalmış təqribən 300 uşaqda autizm spektri pozğunluğu, əqli (intellektual) inkişafda gerilik, diqqət əskikliyi və hiperaktivlik sindromunun başvermə tezliyinin 2–3 dəfə çox ola biləcəyini göstərmişdir.

ABŞ-da həyata keçirilmiş üçüncü müşahidə (3) xarakterli kohort tədqiqatında epilepsiyəəleyhinə dərman vasitələrinin təsirinə məruz qalmamış epilepsiyalı anaların uşaqları ilə müqayisədə ana bətnində topiramətin təsirinə məruz qalmış təqribən 1000 uşaqda 8 yaşa qədər bu pozuntuların ümumi başvermə tezliyində artım olduğu müşahidə edilməmişdir.

Artıq yaxşı məlumdur ki, hamiləlikdə topiramətdən istifadə anadangəlmə ciddi qüsurlar və ana bətnində dölün inkişafının məhdudlaşması ilə nəticələnə bilər.

- Antiepileptik dərman vasitələrinin təsirinə məruz qalmamış istinad qrupu ilə müqayisədə ana bətnində topiramətin (monoterapiya şəklində) təsirinə məruz qalmış körpələrdə ciddi anadangəlmə qüsurların, o cümlədən damaq/dodaq yarıqlarının, hipospadiya və bədən üzvləri ilə bağlı müxtəlif anomaliyaların emələ gəlmə riski təqribən 3 dəfə daha çox olmuşdur. Topiramətin təsirinə məruz qaldıqdan sonra ciddi anadangəlmə qüsurların inkişaf riskinin 4,3% (istinad qrupunda 1,4%) - 9,5% (istinad qrupunda 3%) aralığında olduğu təsbit edilmişdir (4).
- Qeydiyyatda alınmış hamiləliklərdən əldə edilmiş məlumatlar topiramət monoterapiyasının istifadə olunduğu pasiyentlərdən doğulan körpələrdə bədən çəkisinin az olması (< 2500 qram) və hestasiya yaşına nəzərən kiçik olması (SGA; cinsiyyət bölgüsü nəzərə alınmaqla, hestasiya yaşına görə doğum çəkisinin 10 faizdən aşağı olması) kimi halların başvermə tezliyinin yüksək

olduğunu göstərmişdir. Şimali Amerika Antiepileptik Dərmanlar üzrə Hamiləlik Reyestrində antiepileptik dərman vasitələri qəbul etməyən epilepsiyasız qadınların uşaqlarında SGA riski 5% olduğu halda, topiramət qəbul edən qadınların uşaqlarında SGA riski 18% təşkil etmişdir (5).

Hal-hazırda topiramət istifadə edən reproduktiv potensiala malik qadınlarda hamiləliyin profilaktikası proqramına riayət edildiyini təsdiqləmək üçün müalicə yenidən qiymətləndirilməlidir (aşağıda təsvir edilmişdir).

## Hamiləliyin profilaktikası proqramının əsas elementləri

### *Qızlarda (uşaqlarda) və reproduktiv potensiala malik qadınlarda*

- Topiramətlə terapiya epilepsiyanın müalicəsi və miqrenin profilaktikasında təcrübəsi olan həkimlər tərəfindən təyin edilməli və nəzarət edilməlidir.
- Alternativ müalicə variantları nəzərdən keçirilməlidir.
- Bu populyasiyada topiramətlə müalicə zərurəti ən azı ildə bir dəfə yenidən qiymətləndirilməlidir.

### *Reproduktiv potensiala malik qadınlarda*

- Topiramətin miqrenin profilaktikası məqsədilə istifadəsi aşağıdakı hallarda əks göstərişdir:
  - hamiləlik zamanı
  - yüksək effektivliyə malik kontraseptiv metoddan istifadə etməyən reproduktiv potensiala malik qadınlarda.
- Epilepsiyanın müalicəsində topiramət istifadəsi aşağıdakı hallarda əks göstərişdir:
  - hamiləlikdə, uyğun alternativ müalicənin olmadığı hallar istisna olmaqla;
  - yüksək effektivliyə malik kontraseptiv metoddan istifadə etməyən reproduktiv potensiala malik qadınlarda. Yeganə istisna hər hansı uyğun alternativin olmadığı lakin hamiləlik planlaşdırılan və hamiləlik vaxtı topiramət qəbul etməyin riskləri haqqında tam məlumatlı olan qadınlarda tətbiq edilir.
- Müalicəyə başlamazdan əvvəl hamiləlik yoxlanılmalıdır.
- Xəstə tam məlumatlandırılmalı və hamiləlik dövründə topiramətdən istifadənin potensial risklərini başa düşməlidir. Əgər qadın hamiləlik planlaşdırırsa, mütəxəssis konsultasiyasına ehtiyac və əgər hamilə qalarsa və ya hamilə olduğunu düşünərsə, mütəxəssislə təxirəsalınmaz əlaqə zərurəti də buraya daxildir.
- Müalicə zamanı və müalicə dayandırıldıqdan sonra minimum 4 həftə ərzində ən azı bir yüksək effektivliyə malik kontraseptiv vasitədən (uşaqlıq daxili spiral kimi) və ya iki əlavə kontrasepsiya formasından, o cümlədən baryer metodundan istifadə edilməlidir. Sistem təsirli hormonal kontraseptivlərdən istifadə edən qadınlara baryer metodundan da istifadə etmələri tövsiyə edilməlidir.

# Johnson&Johnson

- Əgər qadın hamilə qalmağı planlaşdırırsa, kontrasepsiya dayandırılmadan əvvəl epilepsiya və ya miqrenin idarə edilməsi məqsədilə müvafiq alternativ müalicə variantları nəzərdən keçirilməməlidir. Epilepsiyanın müalicəsi zamanı pasiyent həmçinin nəzarət edilməyən epilepsiyanın hamiləliyə qarşı təhlükələri barədə də məlumatlandırılmalıdır.
- Epilepsiyanın topiramatla müalicə olunduğu qadın pasiyent hamilə qalarsa, topiramatla müalicə yenidən qiymətləndirilməli və alternativ müalicə variantları nəzərdən keçirilməli, habelə doğuma qədər diqqətli nəzarət və məsləhət üçün, dərhal mütəxəssisə yönləndirilməlidir.
- Miqrenin profilaktikası məqsədilə topiramat təyin edilən qadın pasiyent hamilə qalarsa, müalicə dərhal dayandırılmalıdır. Qadın doğuma qədər diqqətli nəzarət və məsləhət üçün dərhal mütəxəssisə yönləndirilməlidir.

## *Qızlarda (yalnız epilepsiya və miqren üçün)*

- Dərman vasitəsini təyin edən həkim topiramatdan istifadə edən qızların valideynlərini/qəyyumlarını uşaqlarda ilk menstrual sikl baş verdikdə, mütəxəssisə əlaqə saxlamaları barədə məlumatlandırılmalıdır.
- Həmin vaxt xəstəyə və valideynlərə/qəyyumlara topiramatın uşaqlığa təsiri ilə bağlı riskləri barədə və yüksək effektivliyə malik kontrasepsiyadan istifadənin zərurəti haqqında ətraflı məlumat verilməlidir.

## **Əlavə təsir haqqında bildirişin vacibliyi**

Topiramat tərkibli dərman vasitələrini istifadə edərkən yuxarıda göstərilən xəbərdarlıqlara diqqət edilməsini və bu dərman vasitələrinin istifadəsi zamanı yaranan əlavə təsirlər haqqında məlumatları Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Analitik Ekspertiza Mərkəzinin Farmakonəzarət şöbəsinə (Ünvan: AZ1065, Azərbaycan Respublikası; Bakı şəh., Yasamal rayonu, C.Cabbarlı küç.34.; Faks: (+99412) 596-07-16; e-mail: adr@pharma.az; Tel.:(+99412) 596-05-20, Qaynar xətt (+99412) 596-07-12), Mob.: (+99450) 246-93-84) bildirməyinizi xatırladıyıq.

**Hörmətlə,**

*Dr. Vildan Səker*

  
PHARMACEUTICAL COMPANY  
OF Johnson & Johnson  
**Johnson and Johnson Səhihi Məzəmə Sən. və Tic. Ltd. Şti.**  
Ertürk Sokak Keşeli Plaza No: 13 Kavaak  
34810 Beşiktaş - İstanbul / Türkiye  
Büyük Mükellefler Vergi Dairesi Başkanlığı: 484 003 1463  
Ticaret Sicil No: 126065 / 73281

## İstinadlar

<sup>1</sup>**Björk M**, Zoega H, Leinonen MK, və başqaları Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 31 may 2022-ci il tarixində onlayn dərc edilmişdir. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

<sup>2</sup>**Dreier JW**, Björk M, Alvestad S, və başqaları Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 17 aprel 2023-cü il tarixində dərc edilmişdir. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Çapdan əvvəl onlayn. PMID: 37067807.

<sup>3</sup>**Hernandez-Diaz S**, Straub L, Bateman B, və başqaları Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), Harada: ICPE 2022 XÜLASƏLƏRİ, Farmakoepidemiologiya və Terpevtik Risklərin İdarə edilməsi haqqında 38-ci Beynəlxalq Konfrans (ICPE), Kopenhagen, Danimarka, 26–28 avqust, 2022-ci il. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, 47 sayılı xülasə.

<sup>4</sup>**Cohen JM**, Alvestad S, Cesta CE, və başqaları 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 və başqaları Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Anti-epileptic Drugs. Şimali Amerika Antiepileptik Dərmanlar üzrə Hamiləlik Reyestri. *Ann Neurol.* Sentyabr 2017-ci il;82 (3):457–465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694.