

## FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

### Topiramát: Új korlátozó intézkedések a terhesség alatti expozíció megelőzése érdekében

Tisztelt Doktornő/Doktor Úr!

Tisztelt Gyógyszerésznő/Gyógyszerész Úr!

A topiramát tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai az Európai Gyógyszerügynökség és a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ egyetértésével tájékoztatni kívánják Önt **a topiramátot tartalmazó gyógyszerkészítmények esetében bevezetésre kerülő terhességmegelőzési programról.**

#### Összefoglalás

- **A topiramát terhesség alatti alkalmazása súlyos veleszületett fejlődési rendellenességeket és magzati növekedési elmaradást okozhat. A legújabb adatok is arra utalnak, hogy a terhesség alatti topiramát alkalmazást követően megnövekedhet a neurológiai fejlődési rendellenességek kockázata, beleértve az autizmus spektrum zavart, az értelmi fogyatékossgot és a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavart (ADHD).**
- **Az epilepszia kezelésére alkalmazott topiramát mostantól ellenjavallt:**
  - **terhesség alatt, kivéve, ha nincs megfelelő alternatív kezelés,**
  - **olyan fogamzóképes nők és 18 év alatti leányok esetén, akik nem alkalmaznak nagy hatékonyságú fogamzásgátlást. Ez alól kivételt képez, amikor a beteg terhességet tervez, de nincs megfelelő alternatív kezelés, és ha teljeskörűen tájékoztatták a topiramát terhesség alatti alkalmazásának kockázatairól.**
- **A topiramát a migrén megelőzésére már ellenjavallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak nagy hatékonyságú fogamzásgátlást.**
- **A fogamzóképes nők és 18 év alatti leányok kezelését az epilepszia vagy a migrén kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdnie és felügyelnie. Legalább évente ismételtten felül kell vizsgálni a kezelés szükségességét.**
- **A lehetséges gyógyszerkölcsönhatások miatt az olyan nőknek és 18 év alatti leányoknak, akik szisztémás hormonális fogamzásgátlást alkalmaznak, javasolt a barrier elven alapuló fogamzásgátló módszerek alkalmazása is.**
- **A jelenleg topiramátot alkalmazó fogamzóképes nőknél és 18 év alatti leányoknál a kezelés szükségességét ismételtten felül kell vizsgálni a terhességmegelőzési programban foglaltak alapján.**

## A gyógyszerbiztonsági aggályok háttere

A topiramát javallatai az alábbiak:

- Felnőttek, serdülők és 6 évesnél idősebb gyermekek másodlagos generalizációval járó vagy anélküli parciális epilepsziás rohamainak és elsődleges generalizált tónusos-klónusos rohamainak monoterápiája.
- 2 éves vagy idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek másodlagos generalizációval járó vagy anélküli parciális epilepsziás rohamainak vagy elsődleges generalizált tónusos-klónusos rohamainak adjuváns kezelése és Lennox–Gastaut-szindrómával társuló rohamok kezelése.
- Felnőttek migrénes fejfájásának megelőzése a lehetséges alternatív terápiás megoldások gondos mérlegelését követően. A topiramát akut kezelésre nem ajánlott.

Két obszervációs, populációs szintű regiszter adatain alapuló vizsgálatban (1, 2), amelyeket nagyrészt ugyanazon, a skandináv országokból származó adathalmazon végeztek, az adatok arra utalnak, hogy 2–3-szor nagyobb az autizmus spektrum zavar, az értelmi fogyatékoság vagy a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD) prevalenciája a közel 300, epilepsziában szenvedő anya *in utero* topiramát-expozíciónak kitett gyermekénél, mint azoknál a gyermekeknél, akiknél az epilepsziában szenvedő anyák nem kaptak epilepszia-ellenes gyógyszereket.

A harmadik, Egyesült Államokból származó obszervációs kohorsz vizsgálat (3) nem utal ezeknek a kórképeknek a megnövekedett kumulatív incidenciájára 8 éves korig, a megközelítőleg 1000, epilepsziában szenvedő anya *in utero* topiramát-expozíciónak kitett gyermekénél, összehasonlítva azokkal a gyermekekkel, akiknél az epilepsziában szenvedő anyák nem kaptak epilepszia-ellenes gyógyszereket.

Mostanra már jól ismert, hogy a topiramát terhesség alatti alkalmazása súlyos veleszületett fejlődési rendellenességeket és magzati növekedési elmaradást okozhat:

- Az *in utero* topiramát-monoterápiának kitett csecsemőknél megközelítőleg 3-szorosára nőtt a súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata, beleértve az ajak-/szájpadhasadékot, a hypospadiasist és a különböző szervrendszereket érintő anomáliákat, mint az antiepileptikumokat nem kapó, referencia csoportnál. A topiramát-expozíciót követően a súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek abszolút kockázatát 4,3%-os (1,4% a referencia csoportban) és 9,5%-os (3% a referencia csoportban) szélső értékek között jelentették (4).
- Terhességi regiszterekből származó klinikai adatok az alacsony születési súly (< 2500 gramm) és a korukhoz képest kis súly (*small for gestational age* – SGA; meghatározása szerint a születési súly a 10. percentilis alatt, a gesztációs korra korrigálva, nem szerint stratifikálva) nagyobb prevalenciáját mutatták a topiramát monoterápia esetén. Az Észak-Amerikai Epilepszia-ellenes Gyógyszer Terhességi Regiszter (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*) adatai szerint a gesztációs korhoz képest kis súly kockázata a topiramátot kapó nők gyermekeinél 18% volt, szemben az antiepileptikumot nem kapó, epilepsziában nem szenvedő nők gyermekeinél észlelt 5%-kal (5).

A jelenleg topiramátot alkalmazó fogamzóképes nőknél és 18 év alatti leányoknál ismételt felül kell vizsgálni a kezelés szükségességét a terhességmegelőzési programban foglaltak alapján.

## A terhességmegelőzési program legfontosabb elemei

### Fogamzóképes nőknél és 18 évnél fiatalabb leányoknál:

- A topiramát-kezelést az epilepszia vagy a migrén kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.
- Mérlegelni kell az alternatív terápiás lehetőségeket.
- Legalább évente ismételt felül kell vizsgálni a topiramát-kezelés szükségességét ezekben a populációkban.

### Fogamzóképes nőknél:

- Migrén profilaxis esetén a topiramát ellenjavallt:
  - terhesség alatt,
  - fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak nagy hatékonyságú fogamzásgátlást.
- Epilepszia esetén a topiramát ellenjavallt:
  - terhesség alatt, kivéve, ha nincs megfelelő alternatív kezelés,
  - fogamzóképes nőknél, ha nem alkalmaznak nagy hatékonyságú fogamzásgátlást. Ez alól kivételt képez, amikor a beteg terhességet tervez, de nincs megfelelő alternatív kezelés, és ha teljeskörűen tájékoztatták a topiramát terhesség alatti alkalmazásának kockázatairól.
- Terhességi tesztet kell végezni a kezelés elkezdése előtt.
- A beteget teljeskörűen tájékoztatni kell, és a betegnek meg kell értenie a topiramát terhesség alatti alkalmazásával összefüggő potenciális kockázatokat. Ebbe beletartozik a szakorvossal történő konzultáció szükségessége, ha a beteg terhességet tervez, és a szakorvos azonnali felkeresése, ha a beteg terhes lesz, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.
- Legalább egy nagy hatékonyságú fogamzásgátlási módszert (például méhen belüli eszközt) vagy két, egymást kiegészítő fogamzásgátlási módszert kell alkalmazni, beleértve a barrier elven alapuló fogamzásgátló módszert is, a kezelés alatt és legalább 4 hétig a kezelés abbahagyását követően. Hormonális fogamzásgátlást alkalmazó nők esetében javasolni kell a barrier módszer alkalmazását is.
- Ha a beteg terhességet tervez, megfelelő, alternatív epilepszia vagy migrén kezelésre történő váltásra kell törekedni a fogamzásgátlás abbahagyása előtt. Epilepszia kezelése esetén a nem kontrollált epilepszia terhességre gyakorolt kockázatairól is tájékoztatni kell a beteget.
- Ha egy, az epilepszia kezelésére topiramátot alkalmazó nő terhes lesz, azonnal szakorvoshoz kell irányítani a topiramát-kezelés szükségességének felülvizsgálata és az alternatív kezelési lehetőségek mérlegelése céljából valamint, hogy gondos prenatális megfigyelésben és tanácsadásban részesüljön.
- Ha egy, a migrén profilaxis céljából topiramátot alkalmazó nő terhes lesz, a kezelést azonnal abba kell hagyni. A beteget szakorvoshoz kell irányítani gondos prenatális megfigyelés és tanácsadás céljából.

### 18 év alatti leányoknál (csak epilepszia kezelésére):

- A gyógyszert felíró orvosoknak meg kell bizonyosodniuk arról, hogy a topiramátot alkalmazó 18 év alatti leányok szülője(szülei)/gondozója(gondozói) érti(k) a szakorvoshoz fordulás szükségességét a leányok első menstruációjának megjelenése esetén.
- Ezzel egy időben a betegnek és szülőjének (szüleinek)/gondozójának (gondozóinak) teljesskörű információt kell átadni az *in utero* topiramát-expozíció miatti kockázatokról, és a nagy hatékonyságú fogamzásgátlás alkalmazásának szükségességéről.

## **Képzési anyag**

Az egészségügyi szakembereknek és a betegeknek szóló képzési anyagok készülnek a terhesség alatti topiramát kockázatairól és az expozíció elkerülésének fontosságáról, köztük:

- **Útmutató** a topiramátot alkalmazó fogamzóképes nők és 18 év alatti leányok gondozásában részt vevő **egészségügyi szakemberek számára**; valamint az ehhez tartozó **kockázatértékelési űrlap**, amit a topiramát-kezelés elkezdésekor és annak minden egyes, évenkénti felülvizsgálatakor kell a kezelőorvosnak kitöltenie (és aláírnia).
- **Betegeknek szóló útmutató**, amit minden topiramátot alkalmazó fogamzóképes nőnek és 18 év alatti leánynak vagy szülőjének (szüleinek)/gondozójának (gondozóinak) át kell adni.
- **Betegeknek szóló információs kártya** (amit a gyógyszer külső csomagolása tartalmaz, vagy ahhoz van csatolva) és amit a beteg minden egyes alkalommal megkap, amikor a gyógyszert kiváltja.

Minden topiramát-tartalmú gyógyszerkészítmény külső csomagolása kiegészítésre kerül egy, a teratogén kockázatra vonatkozó figyelmeztetéssel.

## **Felhívás mellékhatás-bejelentésre**

Kérjük az egészségügyi szakembereket, hogy továbbra is jelentsék be az ezekkel a készítményekkel feltételezetten összefüggő mellékhatásokat a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központnak (NNGYK) (korábban Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (OGYÉI)):

- online bejelentőlap, vagy
- letölthető bejelentőlap.

### 1. Online bejelentőlap

A <https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/> honlapon megtalálható on-line bejelentőlap elektronikusan kitölthető, és egy kattintással egyszerűen továbbítható az NNGYK részére. Amennyiben lehetősége van rá, kérjük, ezt a bejelentési módot válassza (további tudnivalók: <https://ogyei.gov.hu/mellekhatas>).

### 2. Letölthető bejelentőlap

A bejelentőlap elektronikusan vagy kinyomtatás után kézzel is kitölthető, és az NNGYK részére e-mailben, vagy postai úton küldhető vissza az alábbi elérhetőségek valamelyikére:

- E-mail: [adr.box@ogyei.gov.hu](mailto:adr.box@ogyei.gov.hu)
- Levelezési cím: 1372 Budapest, Pf. 450

A feltételezett mellékhatásokat a forgalombahozatali engedély jogosult helyi képviselőjének (Janssen-Cilag Kft. és Bausch Health Magyarország Kft.) is jelentheti az alább részletezett elérhetőségeken.

Kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el (vagy az NNGYK-nak vagy a képviselők valamelyikének)!

## Elérhetőségek

Amennyiben további kérdései vannak, vagy kiegészítő információra van szüksége, kérjük, vegye fel a kapcsolatot velünk:

<b>Janssen-Cilag Kft.</b>	<b>Bausch Health Magyarország Kft.</b>
cím: 1123 Budapest, Nagyenyed u. 8-14. tel: +36-1-884-2858 fax: +36-1-884-2939 email: <a href="mailto:janssenhu@its.inj.com">janssenhu@its.inj.com</a>	cím: 1134 Budapest, Váci út 33 tel: +36-1-345-5900 email: <a href="mailto:pharmacovigilance.hungary@bauschhealth.com">pharmacovigilance.hungary@bauschhealth.com</a>

Tisztelettel:



Ana Maria Vargas Manzanera  
Country Director  
Janssen-Cilag Kft.



Bicskei Bernadett  
Nemzeti szintű farmakovigilancia képviselő  
Bausch Health Magyarország Kft.

## Hivatkozások

<sup>1</sup>**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.

<sup>2</sup>**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.

<sup>3</sup>**Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al.** Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *Birth Defects Res,* 2022. 114(9): p. e811-e821 (abstract only).

<sup>4</sup>**Cohen JM, 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.