



1. nóv. 2023
IS DHPC 11/2023

Topiramát: Nýjar takmarkanir til að koma í veg fyrir útsetningu á meðgöngu

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Þetta bréf er sent í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun til að upplýsa um innleiðingu áætlunar til að koma í veg fyrir þungun hjá konum sem nota lyf sem innihalda topiramát.

Samantekt

- Topiramát getur valdið alvarlegri meðfæddri vansköpun og vaxtarskerðingu hjá fóstri þegar það er notað á meðgöngu. Nýlegar upplýsingar benda einnig til hugsanlegar aukinnar áhættu á taugaproskaröskunum m.a. röskunum á einhverfurófi, greindarskerðingu eða ofvirkni með athyglisbresti (ADHD) eftir notkun topiramáts á meðgöngu.
- Nýjar frábendingar eiga við vegna notkunar við flogaveiki:
 - á meðgöngu, nema ekkert annað viðeigandi meðferðarúrræði sé fyrir hendi.
 - hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn. Eina undantekningin er kona sem ráðgerir þungun og ekkert annað viðeigandi meðferðarúrræði er fyrir hendi og hún er að fullu upplýst um áhættu vegna notkunar topiramáts á meðgöngu.
- Topiramát sem fyrirbyggjandi við mígreni má nú þegar ekki nota á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn.
- Meðferð hjá stúlkum og konum sem geta orðið þungaðar á að hefja og vera undir eftirliti læknis sem er með reynslu í meðferð á flogaveiki eða mígreni. Þörf á meðferð á að endurmeta a.m.k. árlega.
- Vegna hugsanlegrar milliverkunar á að ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að nota einnig sæðishindrandi getnaðarvörn.
- Endurmeta þarf topiramát meðferð hjá konum sem geta orðið þungaðar til að staðfesta að áætlun til að koma í veg fyrir þungun sé fylgt.

Uppruni öryggisupplýsinga

Topiramát er ætlað sem:

- Einlyfjameðferð hjá fullorðnum, unglíngum og börnum eldri en 6 ára með hlutaflog með eða án síðkominna alfloga og frumkomin krampaflog (primary generalised tonic-clonic seizures).
- Viðbótarmeðferð hjá börnum 2 ára og eldri, unglíngum og fullorðnum með hlutaflog með eða án síðkominna alfloga eða frumkomin krampaflog og til meðferðar við flogum í tengslum við Lennox-Gastaut heilkenni.
- Fyrirbyggjandi meðferð við mígrenihöfuðverk hjá fullorðnum eftir ítarlegt mat á öðrum mögulegum meðferðarúrræðum. Topiramát er ekki ætlað til bráðameðferðar.

Gögn úr tveimur áhorfsrannsóknum sem notuðust við lýðgrundaða gagnagrunna (1, 2), sem byggja að mestu á sömu gögnunum frá Norðurlöndunum benda til 2 til 3-falds meira algengis raskana á einhverfurófi, greindarskerðingar eða ofvirkni með athyglisbresti (ADHD) hjá tæplega 300 börnum mæðra sem eru með flogaveiki og voru útsett fyrir topiramati í móðurkviði, samanborið við börn mæðra með flogaveiki sem voru ekki útsett fyrir flogaveikilyfjum.

Þriðja áhorfsrannsóknin (3) frá Bandaríkjunum benti ekki til aukinnar samanlagðrar tíðni þessara niðurstaðna hjá 8 ára börnum í hópi u.þ.b. 1.000 barna sem útsett voru fyrir topiramati í móðurkviði vegna flogaveikimeðferðar móður samanborið við börn mæðra með flogaveiki sem voru ekki útsett fyrir flogaveikilyfjum.

Þegar er þekkt að topiramát getur valdið alvarlegri meðfæddri vansköpun og vaxtarskerðingu hjá fóstri þegar það er notað á meðgöngu:

- Hjá ungbörnum sem eru útsett fyrir topiramati í móðurkviði við einlyfjameðferð er u.þ.b. 3-falt meiri áhætta á alvarlegri meðfæddri vansköpun eins og klofinni vör/góm, neðanrás (hypospadias) og afbrigðileika í ýmsum kerfum líkamans miðað samanburðarhóp sem ekki notaði flogaveikilyf. Greint hefur verið frá algerri áhættu alvarlegrar meðfæddrar vansköpunar eftir útsetningu fyrir topiramati á bilinu 4,3% (1,4% hjá samanburðarhópnum) og 9,5% (3% hjá samanburðarhópnum) (4).
- Upplýsingar úr gagnagrunni um einlyfjameðferð með topimirati á meðgöngu bentu til aukinnar tíðni lágrar fæðingarþyngdar (< 2.500 g) og léttbura (SGA (small for gestational age), skilgreint sem fæðingarþyngd undir 10. hundradsmarki, leiðrétt samkvæmt meðgöngualdri, lagskipt eftir kyni). Samkvæmt upplýsingum úr NAAED (North American Antiepileptic Drug) gagnagrunni um notkun topiramats á meðgöngu var áhætta á SGA hjá börnum kvenna sem fá topiramát 18% samanborið við 5% hjá börnum kvenna sem eru ekki með flogaveiki og fá ekki flogaveikilyf (5).

Hjá konum sem geta orðið þungaðar og notkun topiramats er yfirstandandi á að endurmeta meðferðina til að staðfesta að áætlun til að koma í veg fyrir þungun sé fylgt (lýst hér á eftir).

Lykilatriði í áætlun til að koma í veg fyrir þungun

Stúlkur og konur sem geta orðið þungaðar:

- Meðferð með topiramati á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á flogaveiki eða mígreni.
- Íhuga á önnur meðferðarúrræði.
- Þörf á meðferð með topiramati hjá þessum hópum á að endurmeta a.m.k. árlega.

Konur sem geta orðið þungaðar:

- Topiramát má ekki nota fyrirbyggjandi við mígreni:
 - á meðgöngu,
 - hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn.
- Topiramát við flogaveiki má ekki nota:
 - á meðgöngu, nema ekkert annað viðeigandi meðferðarúrræði sé fyrir hendi,
 - hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn. Eina undantekningin er kona sem ráðgerir þungun og ekkert annað viðeigandi meðferðarúrræði er fyrir hendi og hún er að fullu upplýst um áhættu vegna notkunar topiramats á meðgöngu.
- Áður en meðferð hefst á að gera þungunarpróf.
- Sjúklingurinn verður að vera upplýstur að fullu og skilja hugsanlega áhættu við notkun topiramats á meðgöngu. Þetta felur í sér þörf á sérfræðiráðgjöf ef þungun er fyrirhuguð og hafa á strax samband við sérfræðing ef þungun verður eða ef grunur er um þungun.
- Nota verður minnst eina örugga getnaðarvörn (t.d. lykkjuna) eða tvær gerðir getnaðarvarna sem bæta hvor aðra upp þ.m.t. sæðishindrandi getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 4 vikur eftir að meðferð lýkur. Konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun á að ráðleggja að nota einnig sæðishindrandi getnaðarvörn.
- Ef þungun er fyrirhuguð þarf að reyna að skipta yfir í aðra meðferð við flogaveiki eða mígreni áður en notkun getnaðarvarna er hætt. Við meðferð á flogaveiki, á einnig að upplýsa konuna um áhættu ómeðhöndlaðrar flogaveiki fyrir meðgöngu.
- Ef kona sem fær meðferð með topiramati við flogaveiki verður þunguð á að vísa henni tafarlaust til sérfræðings til að endurmeta meðferð með topiramati og íhuga önnur meðferðarúrræði, sem og hafa náíð eftirlit og ráðgjöf á meðgöngu.
- Ef kona sem fær fyrirbyggjandi meðferð með topiramati við mígreni verður þunguð á tafarlaust að stöðva meðferðina. Vísa á konunni til sérfræðings fyrir náíð eftirlit og ráðgjöf á meðgöngu.

Stúlkur (eingöngu fyrir flogaveiki):

- Læknar verða að tryggja að foreldrar/umönnunaraðili stúlkna sem nota topiramát skilji nauðsyn þess að hafa samband við sérfræðing við fyrstu blæðingar hjá stúlkunni.
- Þá þarf að sjá sjúklingi, foreldrum/umönnunaraðila fyrir ítarlegum upplýsingum um áhættu vegna útsetningar fyrir topiramati í móðurkviði og nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn.

Fræðsluefni

Til þess að hjálpa heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum að koma í veg fyrir útsetningu fyrir topiramati á meðgöngu og fyrir upplýsingar um áhættu vegna notkunar topiramats á meðgöngu verður fræðsluefni innleitt sem inniheldur m.a.:

- leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð hjá stúlkum og konum sem geta orðið þungaðar og nota topiramát, þ.m.t. eyðublað fyrir áhættuvitund sem meðferðarlæknirinn á að nota við upphaf meðferðar og við árlega endurskoðun á meðferð með topiramati,

- leiðbeiningar fyrir sjúkling sem á að afhenda öllum stúlkum og foreldrum/umönnunaraðila og konum sem geta orðið þungaðar sem nota topiramat,
- sjúklingakort (sem fylgir eða er áfast lyfjapakkingunni), þannig að sjúklingurinn fær það við hverja afgreiðslu lyfsins.

Varnaðarorðum um áhættu á vansköpun verður bætt við á ytri umbúðir allra lyfja sem innihalda topiramat.

Tilkynning aukaverkana

Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar: www.lyfjastofnun.is eða í gegnum eyðublað (Tilkynning um aukaverkun) sem er að finna í Sögu.

Samskiptaupplýsingar

Samskiptaupplýsingar fyrir frekari spurningar og upplýsingar er að finna í lista yfir markaðsleyfishafa hér fyrir neðan.

Markaðsleyfishafi	Heiti lyfs	Símanúmer/ Tölvupóstfang/ Heimasíða
Actavis Group PTC ehf.	Topiramát Actavis	Þ: 550 3300 @: lyfjagat@teva.is www.teva.is
Alvogen ehf.	Topiramate Alvogen	Þ: 522 2900 @: phv@alvogen.is alvogen.is
Janssen Cilag AB	Topimax	Þ: 535 7000 @: janssen@vistor.is www.vistor.is

Viðtakendur bréfsins eru taugalæknar, barnalæknar, barnataugalæknar, heimilis- og heilsugæslulæknar, kvensjúkdómalæknar/fæðingarlæknar, lyflæknar, ljósmæður og apótek.

Viðtakendur eru hvattir til að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um efni bréfsins eftir því sem við á.

Heimildir

¹**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.

²**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.

³**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.

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.