



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2023. október 13.
EMA/455917/2023

Új intézkedések a terhesség alatti topiramát-expozíció elkerülésére

További korlátozások az alkalmazásra vonatkozóan; terhességmegelőzési program bevezetése

2023. október 11-én a CMDh¹ elfogadta az EMA biztonsági bizottsága (PRAC) által szeptemberben, a magzatok méhen belüli topiramát-expozíciójának elkerülése érdekében javasolt új intézkedéseket, mivel a gyógyszer terhesség alatti expozíció esetén fokozhatja az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kockázatát. Ismert tény, hogy a topiramát terhesség alatt alkalmazva súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat.

Topiramátot tartalmazó gyógyszereket az Európai Unióban (EU) az epilepszia kezelésére és a migrén megelőzésére használnak. Egyes uniós tagállamokban a gyógyszert fenterminnel kombinációban testtömegcsökkentésre is alkalmazzák. A topiramát jelenleg nem alkalmazható migrén megelőzésére vagy a testtömeg szabályozására terhesség alatt, és azoknak a betegeknek, akiknél fennáll a teherbe esés lehetősége, a topiramát alkalmazásakor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

A topiramátot epilepszia kezelésére alkalmazó betegeknél a gyógyszer terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve, ha más megfelelő kezelés nem áll rendelkezésre.

A CMDh egy terhességmegelőzési program formájában további intézkedéseket is elfogadott a magzatok méhen belüli topiramát-expozíciójának elkerülése érdekében. Ezek az intézkedések tájékoztatást biztosítanak minden fogamzóképes korban lévő nő és lány számára a topiramát terhesség alatti alkalmazásának kockázatairól, valamint arról, hogy a topiramát alkalmazása alatt kerülni kell a teherbe esést.

Az egészségügyi szakembereknek gondoskodniuk kell arról, hogy minden fogamzóképes korban lévő beteg teljes mértékben tisztában legyen a topiramát terhesség alatti alkalmazásának kockázataival. Fontolóra kell venni az alternatív kezelési lehetőségeket, és a topiramát-kezelés szükségességét legalább évente felül kell vizsgálni.

A topiramát-tartalmú gyógyszerek kísérőiratait frissíteni fogják a kockázatok és a végrehajtandó intézkedések további hangsúlyozása érdekében. A betegek és az egészségügyi szakemberek számára oktatóanyagokat fognak rendelkezésre bocsátani a topiramát terhesség alatti alkalmazásának kockázatairól, a betegek pedig minden egyes gyógyszer-csomaghoz mellékelve egy betegkártyát is kapnak majd. A gyógyszer külső csomagolásán jól látható figyelmeztetést fognak elhelyezni.

¹A CMDh az Európai Unió (EU) tagállamait, Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő gyógyszer-szabályozó testület.



Ezek az intézkedések a rendelkezésre álló adatok PRAC általi felülvizsgálata nyomán kerülnek bevezetésre, többek között a közelmúltban elvégzett három megfigyeléses vizsgálat alapján^{2,3,4}. Ezen vizsgálatok közül kettő – amelyekben nagyrészt ugyanazokat az adatkészleteket használták – arra utal, hogy az epilepsziában szenvedő anyák olyan gyermekeinél, akik méhen belüli topiramát-expozíciónak voltak kitéve, két-háromszorosa lehet az idegrendszeri fejlődési rendellenességek, különösen az autizmus spektrumzavar, az értelmi fogyatékoság és a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD) kockázata, mint az epilepsziában szenvedő, de antiepileptikumot nem alkalmazó anyák gyermekeinél. A harmadik vizsgálat az epilepsziában szenvedő, de antiepileptikumot nem alkalmazó anyák gyermekeivel összehasonlítva nem mutatta ki ezen kimenetek fokozott kockázatát a terhesség alatt topiramát-expozíciónak kitett anyáktól született gyermekeknél.

Felülvizsgálata során a PRAC megerősítette a terhesség alatt topiramát-expozíciónak kitett anyáktól született gyermekeknél a veleszületett rendellenességek ismert megnövekedett kockázatát és a születendő gyermek növekedésének visszamaradását. Veleszületett rendellenességek a terhesség alatt topiramátot alkalmazó nőktől született 100 gyermekből 4–9-nél jelentkeznek, míg az ilyen kezelést nem kapott nőknél ez az arány 100 gyermekből 1–3. Ezenfelül minden 100 gyermekből körülbelül 18 születéskor a vártnál kisebb és alacsonyabb testtömegű volt azoknak az anyáknak az esetében, akik a terhességük alatt topiramátot alkalmaztak, szemben a nem epilepsziás és antiepileptikumokat nem alkalmazó anyáktól született minden 100 gyermekből megfigyelt 5 esettel.

A felülvizsgálat során a PRAC konzultációt folytatott egy szakértőkből, a betegek képviselőiből és szakemberekből álló csoporttal is.

A topiramátot forgalmazó vállalatoknak gyógyszerhasználati esettanulmányt kell készíteniük és felméréseket kell végezniük az egészségügyi szakemberek és a betegek körében az új intézkedések hatékonyságának értékelése céljából.

Miután a CMDh elfogadta a PRAC ajánlásait, ezek az intézkedések minden olyan tagállamban végrehajtásra kerülnek, ahol topiramátot tartalmazó gyógyszerek engedélyezve vannak.

Tájékoztató a betegek számára

- A topiramátnak való méhen belüli kitettség veleszületett rendellenességeket okozhat a gyermekeknél, az ilyen expozíciónak kitett újszülöttek pedig születéskor a vártnál kisebbek és alacsonyabb testtömegűek lehetnek. A topiramátnak való méhen belüli kitettség továbbá növelheti az agyműködés kifejlődésével kapcsolatos problémák, például az autizmus spektrumzavar, az értelmi fogyatékoság, illetve a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD) kockázatát.
- Felhívjuk a figyelmet arra, hogy fontos korlátozások vannak érvényben a topiramát alkalmazására vonatkozóan, ha Ön terhes, vagy ha fennáll Önnél a teherbe esés lehetősége:

² Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability (A prenatális antiepileptikum-expozíció és az autizmus, valamint az értelmi fogyatékoság kockázata közötti összefüggés). JAMA Neurol. 2022. júl. 1.;79(7):672–681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

³ Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. „Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders (Prenatális antiepileptikum-expozíció és a gyermek- és serdülőkorban jelentkező pszichiátriai rendellenességek incidenciája). JAMA Neurol. 2023. jún. 1.;80(6):568–577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

⁴ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the risk of Neurodevelopmental Disorders in Children (Topiramát alkalmazása terhesség alatt és az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kockázata gyermekeknél). Forrás: ÖSSZEFOGLALÓ az ICPE 2022. évi, farmakoepidemiológiával és a terápiás kockázatok kezelésével foglalkozó 38. nemzetközi konferenciájának előadásairól, Koppenhága, Dánia, 2022. augusztus 26–28. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

- terhesség alatt nem alkalmazhat topiramátot migrén megelőzésére vagy a testtömeg szabályozására. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, topiramátot csak nagyon hatékony fogamzásgátlás mellett alkalmazhat ezen állapotok kezelésére.
- ha Ön epilepsziában szenved, nem alkalmazhat topiramátot, ha terhes, kivéve, ha nem áll rendelkezésre más olyan kezelés, amely kielégítően kontrollálja a rohamokat.
- ha Ön epilepsziában szenved és fennáll Önnél a terhesség lehetősége, topiramátot csak nagyon hatékony fogamzásgátlás mellett alkalmazhat. Ha Ön terhességet tervez, és a topiramát az egyetlen olyan kezelés, amely a rohamok kielégítő kontrollját biztosítja, forduljon kezelőorvosához, aki tájékoztatja Önt a topiramát terhesség alatti alkalmazásának, valamint a terhesség alatti rohamoknak a kockázatairól.
- Amennyiben fennáll Önnél a teherbe esés lehetősége, kezelőorvosa tájékoztatást fog nyújtani Önnek annak érdekében, hogy tisztában legyen a topiramát terhesség alatti alkalmazásának kockázataival. Erre a topiramát-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés során évente legalább egyszer kerül sor.
- Ha fennáll Önnél a teherbe esés lehetősége, a topiramát alkalmazása alatt mindig használjon hatékony fogamzásgátlási módszert. Konzultáljon kezelőorvosával azzal kapcsolatban, hogy melyik fogamzásgátlási módszer megfelelő az Ön számára a topiramát alkalmazásának időtartama alatt.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha terhességet tervez. Ne hagyja abba a hatékony fogamzásgátlási módszer használatát, amíg nem beszélte meg kezelőorvosával alternatív kezelés alkalmazását. Ha Ön epilepszia kezelésére szed topiramátot, ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélné, mivel ez káros hatásokkal járhat Önre és születendő gyermekére nézve.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha teherbe esett, vagy ha úgy gondolja, hogy terhes lehet.
- Amennyiben kérdései vagy aggályai merülnének fel, beszélje meg ezeket kezelőorvosával.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

- Jól ismert tény, hogy a topiramát terhesség alatti alkalmazása súlyos veleszületett rendellenességeket és magzati növekedési lemaradást okozhat. A legfrissebb adatok továbbá arra utalnak, hogy a topiramát terhesség alatti alkalmazását követően az idegrendszeri fejlődési rendellenességek kockázata valószínűleg megnövekszik.
- A topiramát ellenjavalt terhesség alatt a migrén megelőzésére és a testtömeg szabályozására. A topiramát alkalmazását le kell állítani, ha a beteg teherbe esik vagy gyermeket szeretne. Fogamzóképes korban lévő betegeknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelést követően még legalább 4 hétig.
- A topiramát ellenjavalt terhesség alatt az epilepszia kezelésére, kivéve, ha nem áll rendelkezésre megfelelő kezelési alternatíva. A topiramát szintén ellenjavallt olyan, epilepsziában szenvedő, fogamzóképes korban lévő nők esetében, akik nem alkalmaznak nagyon hatékony fogamzásgátlást. Kizárólag azok a nők képeznek kivételt, akik számára nincs megfelelő alternatíva, de gyermeket szeretnének és teljes körű tájékoztatást kaptak a topiramát terhesség alatti alkalmazásának kockázatairól.
- Javallattól függetlenül a topiramát fogamzóképes korban lévő nőknél csak akkor alkalmazható, ha teljesülnek a terhességmegelőzési program következő feltételei:

- terhességi teszt a kezelés megkezdése előtt;
- tanácsadás a topiramát-kezelés kockázataival és a kezelés teljes időtartama alatt nagyon hatékony fogamzásgátlás szükségességével kapcsolatban;
- a folyamatban lévő kezelés legalább évente, egy kockázattudatossági űrlap kitöltésével elvégzett felülvizsgálata.

A megfelelő intézkedések végrehajtásának megerősítése érdekében a betegek és a gyógyszert felíró orvosok áttekintik ezt az űrlapot a kezelés elején és minden éves felülvizsgálatkor, valamint ha a beteg gyermeket szeretne vagy teherbe esett. Gondoskodni kell róla, hogy a beteg teljes körű tájékoztatást kapjon, továbbá ellenőrizni kell, hogy megértette-e a kockázatokat és a végrehajtandó intézkedéseket.

- Fogamzóképes korban lévő betegeknél a topiramát-kezelést az epilepszia és a migrén kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie. A topiramát/fentermin-kezelést a testtömeg szabályozásában jártas orvosnak kell felügyelnie. Fontolóra kell venni alternatív terápiás lehetőségek alkalmazását, és a kezelés szükségességét a beteggel együtt legalább évente újra kell értékelni. A folyamatban lévő kezelést felül kell vizsgálni a fent vázolt intézkedések végrehajtásának megerősítése érdekében.

Megfelelő időben egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen közleményt (DHPC) fogunk küldeni a gyógyszert felíró, kiadó vagy alkalmazó egészségügyi szakembereknek. A közleményt közzétesszük az EMA honlapjának [erre a célra fenntartott oldalán](#) is.

További információk a gyógyszerről

A topiramátot önmagában vagy más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák az epilepsziás rohamok megelőzésére. A gyógyszert a migrénes fejfájás megelőzésére, továbbá egyes uniós tagállamokban fentermin is tartalmazó, fix dózisú kombinált készítmény formájában testtömegcsökkentésre is alkalmazzák.

A topiramátot különféle kereskedelmi neveken – például Topamax, Topimax, Eptomax –, valamint több generikus gyógyszerként is forgalmazzák az EU-ban. Egyes uniós tagállamokban a topiramát fenterminnel kombinációban, Qsiva néven kapható.

További információ az eljárásról

A topiramát felülvizsgálatát a francia gyógyszerügynökség kérésére kezdeményezték a [2001/83/EK irányelv 31. cikke](#) alapján. Ez a biztonságosságra vonatkozó jelzések [2022 júliusában](#) kezdődött és 2022 szeptemberében lezárult felülvizsgálatához kapcsolódik.

A felülvizsgálatot a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel kapcsolatos biztonságossági kérdések értékeléséért felelős bizottság végezte, amely egy sor ajánlást adott ki. Mivel az összes topiramát-tartalmú gyógyszert nemzeti szinten engedélyezik, a PRAC ajánlásait továbbították a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) részére. A CMDh az Európai Unió tagállamait, valamint Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő testület. Az EU-ban nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonsági színvonalának szavatolásáért felelős.

Mivel a CMDh álláspontját konszenzussal fogadták el, az intézkedéseket közvetlenül azokban a tagállamokban hajtják végre, ahol ezek a gyógyszerek engedélyezve vannak.