

אוקטובר 2024

רופא/ה נכבד/ה,  
רוקח/ת נכבד/ה,

**טופמקס™ 25 25 Topamax®**  
**טופמקס™ 50 50 Topamax®**  
**טופמקס™ 100 100 Topamax®**  
**טופמקס™ 200 200 Topamax®**

חברת J&J ישראל בע"מ (J-C Health Care Ltd.) מבקשת להודיעכם כי בעקבות אישור לעדכון משטר מינון והוספת מידע לבטיחות השימוש בהריון, העלונים לרופא ולצרכן של התכשירים Topamax 25, 50, 100 & 200mg Film Coated Tablets התעדכנו ב- 09/2024:

פרטי העדכון העיקריים מופיעים בהמשך (טקסט שנוסף מסומן באדום, טקסט שהושמט מסומן בטקסט עם קו חוצה, טקסט המהווה החמרה מודגש ברקע צהוב), אך קיימים עדכונים נוספים.

פרטי העדכון העיקריים מופיעים בהמשך (טקסט שנוסף מסומן באדום, טקסט שהושמט מסומן בטקסט עם קו חוצה, טקסט המהווה החמרה מודגש ברקע צהוב), אך קיימים עדכונים נוספים.

### ההתוויות העדכניות המאושרות לתכשיר בישראל:

In adjunctive therapy of adults and children (from 2 years) with partial seizures and generalized tonic-clonic seizures.

In adjunctive therapy of seizures with Lennox-Gastaut syndrome in adults and children.

Topamax is indicated as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy in children aged 7 years and above or for conversion to monotherapy in patients with epilepsy.

Topamax is indicated in adults for the prevention of migraines.

The use of Topamax in the acute treatment of migraine has not been studied.

### מרכיבים פעילים:

topiramate

במקביל לעדכון העלונים מופץ מכתב לצוות הרפואי בנושא זה.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות: <https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug>

כמו כן, מצורף לפרסום זה וניתן לקבל העתק מודפס של באמצעות פנייה לבעל הרישום: יאנסן ישראל בע"מ, קיבוץ שפיים, 6099000, טל': 09-9591111.

בברכה,  
דנית ראובני

רוקחת ממונה  
J&J ישראל

העדכונים בעלון לרופא הינם:

[...]

## 4.2 Posology and method of administration

[...]

### Female children and women of childbearing potential

Treatment with topiramate should be initiated and supervised by a physician experienced in the management of epilepsy or migraine.

Alternative therapeutic options should be considered in female children and women of childbearing potential.

The need for topiramate treatment in these populations should be reassessed at least annually (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

[...]

## 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

~~Migraine prophylaxis~~ Prophylaxis of migraine:

- ~~\_\_\_\_\_~~ in pregnancy (see sections 4.4 and 4.6).
- ~~\_\_\_\_\_~~ in women of childbearing potential if not using a highly effective method of contraception. (see sections 4.4, 4.5 and 4.6).

Epilepsy:

- ~~\_\_\_\_\_~~ in pregnancy, unless there is no suitable alternative treatment (see sections 4.4 and 4.6).
- ~~\_\_\_\_\_~~ in women of childbearing potential not using highly effective contraception. The only exception is a woman for whom there is no suitable alternative but who plans a pregnancy and who is fully informed about the risks of taking topiramate during pregnancy (see sections 4.4, 4.5 and 4.6).

## 4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

Pregnancy prevention programme

Women of childbearing potential

~~Topiramate may can cause fetal harm major congenital malformations and fetal/foetal growth restriction (small for gestational age and low birth weight) when administered to a pregnant woman. The North American Antiepileptic Drug pregnancy registry~~

~~Some data for topiramate monotherapy showed an approximate 3-fold higher prevalence of major congenital malformations (4.3%), compared with a reference group not taking AEDs (1.4%). In addition, data from other studies indicate that, compared with monotherapy, there is suggest an increased risk of teratogenic effects associated with the use of AEDs neurodevelopmental disorders in combination therapy. children exposed to topiramate in utero, while other data do not suggest such an increased risk (see section 4.6).~~

Women of childbearing potential

~~Before the initiation of Pregnancy testing should be performed before initiating treatment with topiramate in a woman of childbearing potential, pregnancy testing should be performed and a highly effective contraceptive method advised (see section 4.5). The~~

The patient ~~should~~**must** be fully informed ~~of~~**and understand** the risks related to the use of topiramate during pregnancy (see sections ~~4-3~~ **4.3** and 4.6). **This includes the need for specialist consultation if the woman is planning a pregnancy to discuss switching to alternative treatments prior to discontinuation of contraception, and 4.6) for prompt contact with a specialist if she becomes pregnant or thinks she may be pregnant.**

### **Female children**

**Prescribers must ensure that parent(s)/caregiver(s) of female children using topiramate understand the need to contact a specialist once the child experiences menarche. At that time, the patient and parent(s)/caregiver(s) should be provided with comprehensive information about the risks due to topiramate exposure in utero, and the need for using highly effective contraception as soon as relevant. The need for continued topiramate therapy should be reassessed and alternative treatment options should also be considered.**

[...]

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### **Pregnancy**

Risk related to epilepsy and **anti-epileptic drugs (AEDs)** in general

Specialist advice **regarding the potential risks to a foetus caused by both seizures and antiepileptic treatment** should be given to women **who are** of childbearing potential, **and especially to women planning for pregnancy and women who are pregnant**. The need for treatment with AEDs should be reviewed when a woman is planning to become pregnant. In women being treated for epilepsy, sudden discontinuation of AED therapy should be avoided as this may lead to breakthrough seizures that could have serious consequences for the woman and the ~~unborn child~~**foetus**. Monotherapy should be preferred whenever possible because therapy with multiple AEDs could be associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy, depending on the associated antiepileptics.

### *Risk related to topiramate*

Topiramate ~~was~~**is** teratogenic in mice, rats and rabbits (see section 5.3). In rats, topiramate crosses the placental barrier.

In humans, topiramate crosses the placenta and similar concentrations have been reported in the umbilical cord and maternal blood.

Clinical data from pregnancy registries indicate that infants exposed **in utero** to topiramate monotherapy have:

### **Major congenital malformations and foetal growth restriction**

**2.●** An increased risk of congenital malformations (particularly cleft lip/palate, hypospadias, and anomalies involving various body systems) following exposure during the first trimester. The North American Antiepileptic Drug ~~pregnancy registry~~**Pregnancy Registry** data for topiramate monotherapy showed an approximate 3-~~fold~~ higher prevalence of major congenital malformations (4.3%), compared with a reference group not taking AEDs (1.4%). **Data from an observational population-based registry study from the Nordic countries showed a 2 to 3-fold higher prevalence of major congenital malformations (up to 9.5%), compared with a reference group not taking AEDs (3.0%).** In addition, data from other studies indicate that, compared with monotherapy, there is an increased risk of teratogenic effects associated with the use of AEDs in combination therapy. The risk has been reported to be dose dependent; effects were observed in all doses. -In women treated with topiramate who have had a child with a congenital malformation, there appears to be an increased risk of malformations in subsequent pregnancies when exposed to topiramate.

**3.●** A higher prevalence of low birth weight (<2500 grams) compared with a reference group.

- An increased prevalence of being small for gestational age (SGA; defined as birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile corrected for their gestational age, stratified by sex). The long-term consequences of the SGA findings could not be determined. In the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, the risk of SGA in children of women receiving topiramate was 18% compared with 5% in children of women without epilepsy not receiving an AED.

## Neurodevelopmental disorders

- Data from two observational population-based registry studies undertaken in largely the same dataset from the Nordic countries suggest that there may be a 2 to-3-fold higher prevalence of autism spectrum disorders, intellectual disability or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in almost 300 children of mothers with epilepsy exposed to topiramate in utero, compared with children of mothers with epilepsy not exposed to an AED. A third observational cohort study from the U.S.A. did not suggest an increased cumulative incidence of these outcomes by 8 years of age in approximately 1000 children of mothers with epilepsy exposed to topiramate in utero, compared with children of mothers with epilepsy not exposed to an AED.

## Indication epilepsy

- Topiramate is recommended to consider alternative therapeutic options contraindicated in women of childbearing potential. If topiramate is used in women of childbearing potential, it is recommended that highly effective contraception be used pregnancy, unless there is no suitable alternative treatment (see section sections 4.5),3 and that the4.4).
- The woman is must be fully informed of and understand the risks of using topiramate during pregnancy. This includes discussion about the known risks of uncontrolled epilepsy to the pregnancy and.
- If a woman is planning to become pregnant, efforts should be made to switch to an appropriate alternative treatment before contraception is discontinued.
- If a woman becomes pregnant while taking topiramate, she should promptly be referred to a specialist to reassess topiramate treatment and consider alternative treatment options.
- If topiramate is used during pregnancy, the potential risks of patient should be referred to a specialist for evaluation and counselling regarding the medicinal product to the foetus. If a woman plans a pregnancy, a preconceptional visit is recommended in order to reassess the treatment, and to consider other therapeutic options. In case of administration during the first trimester, careful exposed pregnancy. Careful prenatal monitoring should be performed.

## Indication migraine prophylaxis

Topiramate is contraindicated in pregnancy and (see sections 4.3 and 4.4).

## Women of childbearing potential (all indications)

Topiramate is contraindicated in women of childbearing potential if not using highly effective contraception. The only exception is a woman with epilepsy for whom there is no suitable alternative but who plans a pregnancy and who is fully informed about the risks of taking topiramate during pregnancy (see sections 4.4, 4.5 and 4.6).

At least one highly effective method of contraception is not (such as an intrauterine device) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used (see sections 4.3 and 4.5, 4.4 and 4.5) during treatment and for at least 4 weeks after stopping treatment with Topamax.

Alternative therapeutic options should be considered in women of childbearing potential.

Pregnancy testing should be performed before initiating treatment with topiramate in a woman of childbearing potential.

The patient must be fully informed and understand the risks related to the use of topiramate during pregnancy.

This includes the need for specialist consultation if the woman is planning for pregnancy, and for prompt contact with a specialist if she becomes pregnant or thinks she may be pregnant and is taking topiramate.

For women with epilepsy, the risks of uncontrolled epilepsy to the pregnancy should also be taken into account (see sections 4.3 and 4.4).

For female children (see section 4.4).

[...]

העדכונים בעלון לצרכן הינם:

[...]

**4.2 לפני השימוש בתרופה**

**אין להשתמש בתרופה אם:**

(X) אתה רגיש לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה, המפורטים בסעיף 6

(X) לצורך מניעת מיגרנה אם הנך בהריון או שהנך בגיל הפוריות ואינך משתמשת באמצעי מניעה יעילים.

**מניעת מיגרנה**

(X) אין להשתמש בטופמקס אם הנך בהריון

(X) אם הנך אישה בגיל הפוריות, אין להשתמש בטופמקס אלא אם את נוטלת אמצעי מניעה בעלי יעילות גבוהה

במהלך הטיפול בטופמקס (מידע נוסף בסעיף 'הריון והנקה – עצות חשובות עבור נשים').

**טיפול באפילפסיה**

(X) אין להשתמש בטופמקס אם הנך בהריון, אלא אם אין טיפול חלופי שמספק שליטה מספקת בפרכוסים.

(X) אם הנך אישה בגיל הפוריות, אין להשתמש בטופמקס אלא אם את נוטלת אמצעי מניעה בעלי יעילות גבוהה

במהלך הטיפול בטופמקס. יוצא הדופן היחיד הינו אם טופמקס הוא הטיפול היחיד שנותן שליטה מספקת בפרכוסים

ואת מתכננת להיכנס להריון. יש להיוועץ ברופא על מנת לוודא שקיבלת מידע אודות הסיכונים בנטילת טופמקס במהלך

ההריון והסיכונים בפרכוסים במהלך ההריון (מידע נוסף בסעיף, הריון ולידה – עצות חשובות לנשים').

[...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

• אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך סובל מ:

• הינך בהריון או בגיל הפוריות אישה בגיל הפוריות. טופמקס עלול לפגוע בעובר כאשר ניטל במהלך ההריון. יש

להשתמש באמצעי מניעה יעילים מאוד מהלך הטיפול עם טופמקס ולפחות 4 שבועות מתום הטיפול בטופמקס

(ראי סעיף הריון והנקה למידע נוסף).

• הינך בהריון. טופמקס עלול לפגוע בעובר כשניטל במהלך ההריון.

[...]

# Johnson & Johnson

במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח :

- תרופות אחרות המשפיעות או מפחיתות את רמת החשיבה שלך, הריכוז או קואורדינציה השרירים (למשל: מדכאי מערכת העצבים המרכזית כגון מרפי שרירים ותרופות להרגעה ושינה).
- גלולות למניעת הריון אמצעי מניעה הורמונליים. טופמקס עלולה לפגוע ביעילות של גלולות למניעת הריון אמצעי מניעה הורמונליים. יש להשתמש באמצעי מניעה נוסף מסוג אמצעי מניעה חוצצים, כגון קונדום, או פסארי (התקן תוך ברתיקי/דיאפרגמה. שוחחי עם רופאך על אמצעי מניעת הריון המתאים ביותר לשימוש בזמן הטיפול בטופמקס. ספרי לרופא באם את חווה שינויים במחזור החודשי בזמן השימוש באמצעי מניעה הורמונליים וטופמקס. דימום לא סדיר עלול להתרחש. במקרה כזה – יש להמשיך ליטול את אמצעי המניעה הורמונליים ולעדכן את הרופא.

[...]

## הריון והנקה

עצות חשובות לנשים בגיל הפוריות

טופמקס עלולה להזיק לעובר. אם הינך בגיל הפוריות, שוחחי עם הרופא על אופציות טיפוליות חלופיות. דאגי להגיע למעקב עם הרופא לפחות פעם בשנה לשוחח על הטיפול והסיכונים.

מניעת מיגרנה

טופמקס עלול לפגוע בעובר. אין להשתמש בטופמקס לטיפול במיגרנה אם הינך בהריון.

אין להשתמש בטופמקס למניעת מיגרנה אם הינך אישה בגיל הפוריות אלא אם הינך משתמשת באמצעי מניעה יעילים במיוחד. התייעצי עם הרופא לגבי אמצעי המניעה הטובים ביותר עבורך והאם טופמקס מתאים עבורך. יש לבצע בדיקת הריון לפני תחילת הטיפול בטופמקס עבור אישה בגיל הפוריות.

טיפול באפילפסיה

לטיפול באפילפסיה, אין להשתמש בטופמקס אם הינך בהריון, אלא אם אין חלופה טיפולית מספקת לשליטה בפרוסים  
לטיפול באפילפסיה, אין להשתמש בטופמקס אם הינך אישה בגיל הפוריות, אלא אם את משתמשת באמצעי מניעה יעילים  
במיוחד. יוצא הדופן היחיד הוא אם טופמקס הינה האופציה הטיפולית היחידה לשליטה מספקת בפרוסים, ואת מתכננת להיכנס להריון. עליך לשוחח עם הרופא ולוודא שקיבלת מידע לגבי הסיכונים בשימוש בטופמקס בהריון, ועל הסיכונים בפרוסים במהלך ההריון, העלולים לסכן את העובר.

אם הינך אישה בגיל הפוריות יש להתייעץ עם הרופא לגבי טיפולים אחרים במקום טופמקס. אם התקבלה החלטה על טיפול בטופמקס יש להשתמש באמצעי מניעה יעילים. התייעצי עם הרופא לגבי אמצעי המניעה הטובים ביותר עבורך בזמן השימוש בטופמקס.

ספרי לרופא אם את מעוניינת להרות. לפני תחילת הטיפול עם טופמקס יש לבצע בדיקת הריון עבור נשים בגיל הפוריות.

הסיכונים בטופמקס כאשר ניטלת במהלך הריון (אין חשיבות לאינדיקציה שעבורה ניתנת)

בדומה לתרופות אנטי אפילפטיות אחרות, יש סכנה לפגיעה בעובר אם נעשה שימוש בטופמקס במהלך ההריון. דדאי שאת מודעת לסיכונים וליתרונות בשימוש בטופמקס לאפילפסיה במהלך ההריון.

אם הינך נוטלת טופמקס במהלך ההריון, יש סיכון גבוה למומים בעובר. בנשים הנוטלות טופמקס, 9-4 ילדים מכל 100 ייוולדו עם מומים. זה בהשוואה ל- 1-3 ילדים מתוך 100 הנולדים לאישה שאינה סובלת מאפילפסיה ואינה נוטלת תרופות אנטי אפילפטיות. בעיקר נצפו שפה שסועה (פיצול בשפה העליונה) וחך שסועה (פיצול בגג הפה). ילודים זכרים עלולים לסבול מעיוות של הפין (hypospadias). המומים הנ"ל עשויים להתפתח בשלב מוקדם של ההריון, לעיתים טרם גילוי ההריון.

אם הנך נוטלת טופמקס במהלך ההריון, יש סיכוי של פי 2-3 להפרעות על הספקטרום האוטיסטי, מוגבלויות שכליות, או הפרעות קשב וריכוז (ADHD) ביחס לילדים שנולדו לאישה עם אפילפסיה שאינה נוטלת תרופות אנטי אפילפטיות.

בנטילת טופמקס במהלך ההריון התינוק עשוי להיוולד קטן ובעל משקל נמוך מהצפוי. באחד המחקרים, 18% מהילדים לאמהות שנוטלות טופמקס במהלך ההריון היו קטנים ושקלו פחות מהצפוי בלידה, בעוד ש- 5% מהילדים שנולדו לאמהות ללא אפילפסיה ושאין נוטלות תרופות אנטי אפילפטיות שנולדו קטנים ובעלי משקל נמוך מהצפוי בלידה.

- התייעצי עם הרופא אם יש לך שאלות לגבי סיכון זה במהלך ההריון.

- ייתכן וקיימות תרופות אחרות לטיפול במצבך בעלות סיכון נמוך יותר למומים בלידה.

# Johnson & Johnson

יש לספר לרופא מיד כשאת מגלה שהינך הרה במהלך טיפול בטופמקס. את ורופאך תחליטו האם תמשיכו לטיפול טופמקס במהלך ההיריון.

הצורך בשימוש באמצי מניעה עבור נשים בגיל הפוריות  
אם את אישה בגיל הפוריות, שוחחי עם הרופא על טיפולים חלופיים אחרים במקום טופמקס. אם התקבלה החלטה להשתמש בטופמקס, יש להשתמש באמצעי מניעה יעילים במיוחד במהלך הטיפול ו-4 שבועות לאחר תום הטיפול.  
יש להשתמש באחד מאמצעי המניעה היעילים במיוחד (כגון התקן תוך רחמי) או שני אמצעי מניעה משלימים כגון גלולת למניעת הריון יחד עם אמצעי מניעה מסוג אמצעי מניעה חוצצים (כגון קונדום או פסארי (התקן תוך נרתיקי)/דיאפרגמה).  
התייעצי עם הרופא איזה אמצעי מניעה מתאים ביותר עבורך.  
אם את נוטלת אמצעי מניעה הורמונליים, ישנה אפשרות של ירידה ביעילות של אמצעי המניעה בשימו שעם טופמקס. לכן, יש להשתמש באמצעי מניעה מסוג אמצעי מניעה חוצצים (כגון קונדום, פסארי (התקן תוך נרתיקי) או דיאפרגמה).  
ספרי לרופא אם את חווה דימום וסתי לא סדיר.

**שימוש בטופמקס בילדות**  
אם אתה הורה או מטפל בנערה המטופלת בטופמקס, עליך ליצור קשר עם הרופא המטפל לאחר שהיא מקבלת את הוסת הראשונה. הרופא יעדכן אותך לגבי הסיכונים לעובר בגין חשיפה לטופמקס במהלך ההריון, והצורך להשתמש באמצעי מניעה יעילים במיוחד.

**אם את רוצה להרות במהלך טיפול בטופמקס**  
- קבעי פגישה עם הרופא המטפל.  
- אל תפסיקי להשתמש באמצעי מניעה לפני שתשוחחי עם הרופא שלך.  
- אם את נוטלת טופמקס לטיפול באפילפסיה, אל תפסיקי לטיפול עד שתשוחחי עם הרופא שלך, כיון שמחלתך עלולה להחמיר.  
- הרופא יעריך מחדש את הטיפול ויבחן טיפולים חלופיים. הרופא ייעץ לך לגבי הסיכון בטופמקס במהלך ההריון. ייתכן שהוא יפנה אותך למומחה נוסף.

**אם נכנסת להריון או חושבת שאת בהריון במהלך טיפול עם טופמקס**  
- קבעי פגישה דחופה עם הרופא.  
- אם את נוטלת טופמקס למניעת מיגרנה, הפסיקי לטיפול את התרופה מיד, וצרי קשר עם הרופא לשם הערכה אם נדרש לך טיפול חלופי.  
- אם את נוטלת טופמקס לטיפול באפילפסיה, אל תפסיקי לטיפול את התרופה עד שתשוחחי עם הרופא שלך כיון שזה עלול להחמיר את מחלתך. החמרה באפילפסיה שלך עלולה לסכן אותך או את העובר.  
- הרופא יעריך מחדש את הטיפול ויבחן טיפולים חלופיים. הרופא ייעץ לך לגבי הסיכון בנטילת טופמקס במהלך ההריון. ייתכן שהוא יפנה אותך למומחה נוסף.  
אם טופמקס ניטלת במהלך ההריון, יש לבצע ביקורות תכופות להערכת התפתחות העובר.

[...]

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

**ילדות ונשים בגיל הפוריות:**  
יש להתחיל את הטיפול בטופמקס ולהיות במעקב של רופא מומחה בטיפול באפילפסיה או מיגרנה. יש לשקול חלופות טיפוליות בילדות ונשים בגיל הפוריות. בקרי אצל הרופא שלך כדי לבדוק את הטיפול שלך לפחות פעם בשנה.