

הנדון: עדכוני בטיחות בנוגע לשימוש בתכשירים המכילים Topiramate בהיריון

טופמקס 25/50/100/200 מ"ג – Topamax 25/50/100/200 mg

טופיתרים 25/50/100/200 מ"ג - Topitrim 25/50/100/200 mg

צוות רפואי נכבד,

בעלי הרישום של תכשירים הרשומים בישראל ומכילים את החומר הפעיל Topiramate, בשיתוף משרד הבריאות, מעוניינים להביא לידיעתך את המידע הבא בנוגע לבטיחות השימוש בתכשירים המכילים Topiramate בהיריון.

להלן עיקרי הדברים:

- המרכיב הפעיל Topiramate עלול לגרום למומים מולדים חמורים ולהאטה בגדילה תוך רחמית כשניטל במהלך ההיריון. נתונים עדכניים מצביעים גם על היתכנות לסיכון מוגבר להפרעות נירו-התפתחותיות (NDD) neurodevelopmental disorders, כולל סיכון להפרעות שמוגדרות על הספקטרום האוטיסטי, מוגבלות שכלית התפתחותית והפרעות קשב וריכוז (attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)) בעקבות שימוש ב-Topiramate במהלך ההיריון.
- כיום בישראל קיימת התווית נגד לנטילת Topiramate למניעת מיגרנה בנשים בהיריון וכן בנשים בגיל הפוריות שאינן משתמשות באמצעי מניעה בעלי יעילות גבוהה.
- בעקבות נתונים אלה, הוחלט לנקוט במספר צעדים:
 - תיושם תכנית ניהול סיכונים עם חומרי עזר לצוות רפואי ולמטופלות - Pregnancy prevention programme (PPP).
 - נוספו התוויות נגד חדשות החלות על שימוש ב-Topiramate לטיפול באפילפסיה:
 - איסור שימוש בהיריון, אלא אם לא קיים טיפול חלופי הולם, בהתאם לשיקול דעתו של הרופא.
 - איסור שימוש בנשים בגיל הפוריות אשר לא משתמשות באמצעי מניעה בעלי יעילות גבוהה, להוציא נשים אשר מתכננות היריון ועבורן לא קיים טיפול חלופי הולם ועודכנו באופן מקיף אודות הסיכונים הנובעים מנטילת Topiramate במהלך ההיריון על ידי הרופא המטפל.
 - יצוין בעלון לרופא בפרק משטר המינון כי בילדות ובנשים בגיל הפוריות, הטיפול ב-Topiramate יהיה תחת מעקב רופא מומחה בטיפול באפילפסיה או מיגרנה וכן כי הרופא ישקול טיפולים חלופיים. כמו כן יצוין כי יש להעריך את הצורך בטיפול ב-Topiramate לפחות פעם בשנה.
 - בשל אינטראקציה בין תרופתית אפשרית בין Topiramate לאמצעי מניעה הורמונליים סיסטמיים, יש לייעץ לנשים הנוטלות אמצעי מניעה אלה להשתמש בנוסף באמצעי מניעת היריון מכני.
 - עבור נשים בגיל הפוריות שנוטלות Topiramate, יש לוודא כי הן פועלות בהתאם לתכנית למניעת הריונות, או לחילופין לשקול מחדש את הטיפול ב-Topiramate.

Background on the safety concern

The indications of topiramate containing medicinal products in Israel are:

- 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.
- As monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy in children aged 7 years and above or for conversion to monotherapy in patients with epilepsy.
- In adults for the prevention of migraines. The use of topiramate in the acute treatment of migraine has not been studied.

Data from two observational population-based registry studies (1, 2) 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 anti-epileptic drug (AED).

A third observational cohort study (3) 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.

It is already well known that topiramate can cause major congenital malformations and foetal growth restriction when used during pregnancy:

- Infants exposed to topiramate monotherapy in utero have an approximately 3-fold increased risk of major congenital malformations including cleft lip/palate, hypospadias and anomalies involving various body systems compared with a reference group not exposed to antiepileptic drugs. Absolute risks of major congenital malformations following topiramate exposure have been reported in the range of 4.3% (1.4% in the reference group) to 9.5% (3% in the reference group) (4).
- Data from pregnancy registries indicated a higher prevalence of low birth weight (< 2,500 grams) and of being small for gestational age (SGA; defined as birth weight below the 10th percentile corrected for their gestational age, stratified by sex) for topiramate monotherapy. 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 (5).

For women of childbearing potential currently using topiramate containing medicinal products, the treatment should be re-evaluated to confirm that the pregnancy prevention programme is adhered to (described below).

Key elements of the pregnancy prevention programme

In female children and women of childbearing potential:

- Treatment with topiramate containing medicinal products should be initiated and supervised by a physician experienced in the management of epilepsy or migraine <or weight management, respectively>.
- Alternative therapeutic options should be considered.
- The need for topiramate treatment in these populations should be reassessed at least annually.

In women of childbearing potential:

- Topiramate for migraine prophylaxis<and topiramate/phentermine for weight management is/are> contraindicated:
 - in pregnancy,
 - in women of childbearing potential not using highly effective contraception.
- Topiramate for epilepsy is contraindicated:
 - in pregnancy, unless there is no suitable alternative treatment,
 - 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.
- Pregnancy testing should be performed before initiating treatment.
- The patient must be fully informed and understand the potential risks related to the use of topiramate during pregnancy. This includes the need for a specialist consultation if the woman is planning a pregnancy and for prompt contact with a specialist if she becomes pregnant or thinks she may be pregnant.
- At least one highly effective method of contraception (such as an intrauterine device) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used during treatment and for at least 4 weeks after stopping treatment. Women using systemic hormonal contraceptives should be advised to also use a barrier method.
- If a woman is planning to become pregnant, efforts should be made to switch to an appropriate alternative <epilepsy or migraine> treatment before contraception is discontinued<, treatment with topiramate/phentermine} should be discontinued>. For the treatment of epilepsy, the woman must also be informed about the risks of uncontrolled epilepsy to the pregnancy.
- If a woman being treated with topiramate for epilepsy becomes pregnant, she should promptly be referred to specialists to reassess topiramate treatment and consider alternative treatment options, as well as for careful antenatal monitoring and counselling.
- If a woman being treated with topiramate as migraine prophylaxis <and topiramate/phentermine for weight management> becomes pregnant, treatment should be stopped immediately. The woman should be referred to a specialist for careful antenatal monitoring and counselling.

In female children (for epilepsy <and migraine> only):

- 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.

Local Risk Minimization Plan and Educational material

In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to topiramate during pregnancy and to provide information about the risks of taking topiramate during pregnancy, Local risk minimization plan including educational materials will be put in place after local HA approval.

A textual warning on the teratogenic risk will be added to the outer package of all topiramate containing medicinal products.

References

¹Bjørk 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.

²Dreier JW, Bjørk 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.

³Hernandez-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.

⁴Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. Ann Neurol. 2023; 93(3):551-562.

⁵Hernandez-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.

דיווח תופעות לוואי

יש לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות.

ניתן לעשות זאת באמצעות הטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות, www.health.gov.il: או על

ידי כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il/>.

בנוסף, ניתן לדווח על תופעות לוואי באמצעות פנייה ישירה לבעלי הרישום באמצעות פרטי הקשר המופיעים מטה.

פרטי התקשרות	בעל הרישום	שם התכשיר
E-mail: pv-israel@its.jnj.com Tel. No.: 09-9591111	J-C Health Care Ltd.	Topamax 25 Topamax 50 Topamax 100 Topamax 200
E-mail: drugsafety@trima.co.il Tel. No.: 074-7141111	TRIMA ISRAEL PHARMACEUTICAL PRODUCTS MAABAROT LTD	Topitrim 25 mg Topitrim 50 mg Topitrim 100 mg Topitrim 200 mg