



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 október 2023  
EMA/455917/2023

## Nýjar ráðstafanir til að koma í veg fyrir útsetningu fyrir tópiramati á meðgöngu

Frekari takmarkanir á notkun; áætlanir til að koma í veg fyrir meðgöngu að koma á fót

Þann 11. október 2023 samþykkti CMDh<sup>1</sup> nýjar ráðstafanir sem öryggisnefnd EMA (PRAC) mælti með í september til að forðast útsetningu barna fyrir lyfjum sem innihalda tópiramat í móðurkviði, vegna þess að lyfið getur aukið hættuna á taugaþroskavandamálum eftir útsetningu á meðgöngu. Þegar er vitað að tópiramat veldur alvarlegum fæðingargöllum þegar það er notað á meðgöngu.

Lyf sem innihalda tópiramat eru notuð í Evrópusambandinu (ESB) til meðferðar við flogaveiki og til að koma í veg fyrir mígreni. Í sumum ESB löndum er lyfið einnig notað ásamt phentermín til að draga úr líkamsþyngd. Sem stendur má ekki nota tópiramat til að koma í veg fyrir mígreni eða stjórna líkamsþyngd á meðgöngu og sjúklingar sem geta orðið þungaðir verða að nota örugga getnaðarvörn þegar þeir nota tópiramat.

Fyrir sjúklinga sem nota tópiramat til að meðhöndla flogaveiki á ekki að nota lyfið á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferð sé tiltæk.

CMDh hefur einnig samþykkt viðbótarráðstafanir, í formi þungunarvarnarárætlunar, til að forðast útsetningu barna fyrir tópiramati í móðurkviði. Þessar ráðstafanir munu upplýsa allar konur eða stúlkur sem geta eignast börn um áhættuna af því að taka tópiramat á meðgöngu og nauðsyn þess að forðast að verða þunguð meðan á tópiramat stendur.

Heilbrigðisstarfsmenn ættu að tryggja að allar sjúklingar sem geta orðið þungaðar geri sér fulla grein fyrir áhættunni af því að taka tópiramat á meðgöngu. Íhuga skal aðra meðferðarmöguleika og endurmeta þarf þörfina fyrir tópiramat meðferð að minnsta kosti árlega.

Vöruupplýsingarnar fyrir lyf sem innihalda tópiramat verða uppfærðar til að draga enn frekar fram áhættuna og ráðstafanir sem grípa skal til. Sjúklingum og heilbrigðisstarfsfólki verður afhent fræðsluefni um áhættuna af notkun tópiramats á meðgöngu og sjúklingum verður afhent sjúklingakort með hverri lyfjapakkingu. Sýnilegri viðvörðun verður einnig bætt við ytri umbúðir lyfsins.

---

<sup>1</sup>CMDh er lyfjæftirlitsstofnun sem er fulltrúi aðildarríkja Evrópusambandsins, Íslands, Liechtenstein og Noregs.

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Þessar ráðstafanir koma í kjölfar yfirferðar á tiltækum gögnum af PRAC, þar á meðal þremur nýlegum athugunarrannsóknum<sup>2,3,4</sup>. Tvær þessara rannsókna, sem notuðu að mestu sömu gagnasöfn, benda til þess að börn sem fædd eru mæðrum með flogaveiki og sem voru útsett fyrir tópiramati í móðurkviði gætu verið í tvöfalt til þrefalt meiri hættu á taugaþroskaröskunum, einkum á einhverfurófsröskun, þroskahömlun eða athyglisbrestur með ofvirkni (ADHD), samanborið við börn sem fædd eru mæðrum með flogaveiki sem ekki taka flogaveikilyf. Þriðja rannsóknin sýndi ekki aukna hættu á þessum afleiðingum hjá börnum sem fæddust mæðrum sem voru útsettar fyrir tópiramat á meðgöngu, samanborið við börn sem fæddust konum með flogaveiki sem ekki tóku flogaveikilyf.

Í endurskoðun sinni staðfesti PRAC þekkta aukna hættu á fæðingargöllum og minni vexti ófætts barns þegar mæður fá tópiramat á meðgöngu. Fæðingargallar koma fram hjá 4 til 9 af hverjum 100 börnum sem fæðast af konum sem taka tópiramat á meðgöngu, samanborið við 1 til 3 af hverjum 100 börnum sem fæðast kvenna sem ekki taka slíka meðferð. Ennfremur voru um 18 af hverjum 100 börnum minni og vögu minna en búist var við við fæðingu þegar mæður höfðu tekið tópiramat á meðgöngu, samanborið við 5 af hverjum 100 börnum sem fæddust mæðrum án flogaveiki og tóku ekki flogaveikilyf.

Við endurskoðunina hafði PRAC einnig samráð við hóp sérfræðinga, fulltrúa sjúklinga og sérfræðinga.

Fyrirtækin sem markaðssetja tópiramat verða að gera lyfjanýtingarrannsókn og kannanir á heilbrigðisstarfsfólki og sjúklingum til að leggja mat á virkni nýju aðgerðanna.

Eftir að CMDh samþykkti ráðleggingar PRAC, verða þessar ráðstafanir nú framkvæmdar í öllum aðildarríkjum þar sem lyf sem innihalda tópiramat eru leyfð.

---

## Upplýsingar fyrir sjúklinga

- Útsetning fyrir tópiramati í móðurkviði getur valdið fæðingargöllum hjá börnum og nýburar sem verða fyrir áhrifum geta verið minni og vega minna en búist var við við fæðingu. Útsetning fyrir tópiramati í móðurkviði getur einnig aukið hættu á vandamálum við þróun heilastarfsemi, svo sem einhverfurófsraskanir, vitsmunaleg fötlun eða athyglisbrest með ofvirkni (ADHD).
- Ef þú ert þunguð eða getur orðið þunguð eru mikilvægar takmarkanir á notkun tópiramats:
  - Þú mátt ekki nota tópiramat til að koma í veg fyrir mígreni eða stjórna líkamsþyngd þinni ef þú ert þunguð. Ef þú getur orðið þunguð skaltu ekki nota tópiramat við þessum sjúkdómum nema þú notir mjög árangursríka getnaðarvörn.
  - Ef þú ert með flogaveiki mátt þú ekki nota tópiramat á meðgöngu nema engin önnur meðferð sé til staðar sem veitir fullnægjandi stjórn á flogum.
  - Ef þú ert með flogaveiki og getur orðið þunguð máttu ekki nota tópiramat nema þú notir mjög árangursríka getnaðarvörn. Ef þú ætlar að verða þunguð og tópiramat er eina meðferðin sem veitir þér nægjanlega stjórn á flogum, ættir þú að tala við lækinn þinn, sem mun veita þér

---

<sup>2</sup> Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, o.fl. Samtök um útsetningu fyrir fæðingu fyrir krampalyfjum með hættu á einhverfu og þroskahömlun. *Jama Neurol.* 2022 Júlí 1;79(7): 672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

<sup>3</sup> Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, o.fl. Útsetning fyrir fæðingu fyrir krampalyfjum og tíðni geðraskana sem hefjast í bernsku og unglingsárum. *Jama Neurol.* 2023 júní 1;80(6): 568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

<sup>4</sup> Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, o.fl. Tópiramat á meðgöngu og hætta á taugaþroskasjúkdómum hjá börnum. Í: Samantekt frá ICPE 2022, 38. alþjóðaráðstefna um lyfjafræði og áhættustjórnun (ICPE), Kaupmannahöfn, Danmörku, 26.-28. ágúst 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Framboð 2:3-678, Abstract 47.

upplýsingar um áhættuna af því að taka tópiramat á meðgöngu og um hættuna á flogum á meðgöngu.

- Ef þú ert sjúklingur sem getur orðið þunguð mun læknirinn veita þér upplýsingar svo þú skiljir áhættuna af því að taka tópiramat á meðgöngu. Þetta verður gert áður en þú byrjar að taka tópiramat og að minnsta kosti einu sinni á ári meðan á meðferð stendur.
- Ef þú getur orðið þunguð ættir þú alltaf að nota árangursríka getnaðarvörn meðan þú tekur tópiramat. Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér á meðan þú tekur tópiramat.
- Leitið ráða hjá læknum ef þungun er fyrirhuguð. Ekki hætta að nota örugga getnaðarvörn fyrr en þú hefur rætt aðra meðferð við lækinn. Ef þú tekur tópiramat við flogaveiki skaltu ekki hætta að taka lyfið án samráðs við lækinn þar sem það gæti skaðað þig eða ófætt barn þitt.
- Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð.
- Ef þú hefur einhverjar spurningar eða áhyggjur skaltu ræða þær við lækinn þinn.

### Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

- Það er nú þegar vel þekkt að tópiramat getur valdið alvarlegum meðfæddum vansköpunum og fósturvexti þegar það er notað á meðgöngu. Nýlegar upplýsingar benda einnig til hugsanlegrar aukinnar hættu á taugaþroskaröskunum eftir notkun tópiramats á meðgöngu.
- Til að koma í veg fyrir mígreni og sem meðferð við þyngdarstjórnun má ekki nota tópiramat á meðgöngu. Hætta verður notkun tópiramats ef sjúklingur verður þunguð eða ætlar að eignast barn. Sjúklingar á barneignaraldri ættu að nota mjög virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 4 vikur eftir að meðferð með tópiramat er hætt.
- Til meðferðar á flogaveiki má ekki nota tópiramat á meðgöngu nema ekki sé til neinn hentugur valkostur. Tópiramat er einnig frábending hjá konum á barneignaraldri með flogaveiki sem ekki nota mjög virka getnaðarvörn. Eina undantekningin er kona sem ekki er hentugur valkostur fyrir en sem er að skipuleggja meðgöngu og hefur verið upplýst að fullu um áhættuna af því að taka tópiramat á meðgöngu.
- Óháð ábendingum ætti aðeins að nota tópiramat handa konum á barneignaraldri þegar eftirfarandi skilyrði fyrirbyggjandi meðgöngu eru uppfyllt:
  - Þungunarpróf áður en meðferð hefst;
  - Ráðgjöf um áhættuna af meðferð með tópiramati og þörfina fyrir mjög árangursríkar getnaðarvarnir alla meðferðina;
  - Endurskoðun á yfirstandandi meðferð að minnsta kosti árlega með því að fylla út áhættuvitundareyðublað.  
Til að staðfesta að viðeigandi ráðstafanir hafi verið gerðar munu sjúklingar og ávísendur fara í gegnum þetta eyðublað í upphafi meðferðar og við hverja árlega endurskoðun og ef sjúklingurinn er að skipuleggja meðgöngu eða er orðin þunguð. Tryggja skal að sjúklingurinn sé að fullu upplýstur og hafi skilið áhættuna og ráðstafanir sem grípa skal til.
- Meðferð með tópiramati hjá sjúklingum á barneignaraldri ætti að vera hafin og undir eftirliti læknis með reynslu í meðhöndlun á flogaveiki eða mígreni. Meðferð með tópiramati/phentermín ætti að vera í höndum læknis með reynslu í þyngdarstjórnun. Íhuga skal aðra meðferðarkosti og

endurmeta þörfina á meðferð með sjúklingnum a.m.k. árlega. Endurskoða skal áframhaldandi meðferð til að staðfesta að ráðstafanirnar, sem lýst er hér að framan, hafi verið gerðar.

Bein samskipti heilbrigðisstarfsmanna (e. direct healthcare professional communication - DHPC) verða send í tæka tíð til heilbrigðisstarfsfólks sem ávísar, afgreiðir eða gefur lyfið. Þessi beinu samskipti heilbrigðisstarfsmanna verða einnig birt á [sérstakri síðu](#) á vefsetri Lyfjastofnunar Evrópu.

### **Meira um lyfið**

Tópiramat er notað eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum til að koma í veg fyrir flog. Lyfið er einnig notað til að koma í veg fyrir mígrenishöfuðverk og, í sumum ESB löndum, til að draga úr þyngd í föstum skömmtum með phentermín.

Tópiramat er fáanlegt í ESB undir ýmsum vöruheitum, þar á meðal Topamax, Topimax, Epitamax og nokkrum almennum lyfjum. Í sumum ESB löndum tópiramat er í boði ásamt phentermín og Qsiva.

### **Meira um verklagið**

Endurskoðun á tópiramati hófst að beiðni frönsku lyfjastofnunarinnar skv. [31. gr. tilskipunar 2001/83/EB](#). Þetta tengist endurskoðun öryggismerkja sem hófst í [júlí 2022](#) og lauk í september 2022.

Endurskoðunin var fyrst framkvæmd af Áhættumatsnefndinni um lyfjagát (PRAC), nefndinni sem ber ábyrgð á öryggismálum lyfja fyrir menn og gaf hún út nokkur tilmæli. Þar sem lyf sem innihalda tópiramat eru öll leyfð á landsvísu, voru ráðleggingar PRAC sendar til samhæfingarhóps um gagnkvæma viðurkenningu og dreifðar verklagsreglur – manna (CMDh). CMDh er fulltrúi aðildarríkja ESB, Íslands, Liechtenstein og Noregs. Stofnunin ber ábyrgð á að tryggja samhæfða öryggisstaðla fyrir lyf sem leyfð eru með innlendum málsmeðferðum í ESB.

Þar sem afstaða CMDh var samþykkt með samstöðu verða ráðstafanirnar beint til framkvæmda af aðildarríkjunum þar sem þessi lyf eru leyfð.