

预防妊娠期间托吡酯暴露的新规定

尊敬的医务人员，本信函旨在告知您含托吡酯药品的妊娠预防方案的实施情况。

概要

- 妊娠期间使用托吡酯可导致严重先天性畸形和胎儿生长受限。最新的数据还表明，妊娠期间使用托吡酯可能会增加神经发育障碍(NDD)的风险，包括孤独症谱系障碍、智力障碍和注意缺陷多动障碍(ADHD)。
- 应至少每年一次重新评估是否需要治疗。
- 由于潜在的相互作用，应建议使用全身性激素避孕药的女性也使用屏障避孕法。
- 对于目前使用托吡酯的有生育能力的女性，应重新评估治疗，以确认是否坚持妊娠预防方案。
- 仅当潜在获益大于对胎儿的潜在风险时，才应在妊娠期间使用托吡酯。在治疗和咨询有生育能力的女性时，处方医生应权衡治疗获益与风险，并考虑替代治疗方案。如果在妊娠期间使用本品或患者在服用本品期间怀孕，应告知患者本品对胎儿的潜在危害。

安全性问题的背景

在来自北欧国家的大致相同的数据集中进行的两项基于人群的观察性登记研究(1, 2)的数据表明，子宫内暴露于托吡酯的约 300 名癫痫母亲所产下的儿童中，孤独症谱系障碍、智力障碍或注意缺陷多动障碍的患病率比未暴露于抗癫痫药物(AED)的癫痫母亲所产下的儿童高 2-3 倍。

来自美国的第三项观察性队列研究(3)表明，在校正适应症和其他混杂因素后，与未暴露于托吡酯的癫痫母亲所产下的儿童相比，宫内暴露于托吡酯的 1030 名癫痫母亲所产下的儿童在 8 岁时这些结局的累积发生率未增加。

众所周知，妊娠期间使用托吡酯可导致严重先天性畸形和胎儿生长受限。妊娠登记的临床数据表明，暴露于托吡酯单药治疗的婴儿有：

- 在妊娠早期暴露后，先天性畸形（尤其是唇裂/腭裂、尿道下裂和涉及不同身体系统的异常）的风险增加。托吡酯单药治疗的北美抗癫痫药物妊娠登记数据显示，严重先天性畸形的患病率(4.3%)比未使用 AED 的对照组(1.4%)高约 3 倍。此外，其他研究的数据表明，与单药治疗相比，联合治疗中使用 AED 的致畸作用风险增加。已报告该风险具有剂量依赖性；在所有剂量下均观察到影响。(4)
- 与对照组相比，低出生体重（< 2500 克）的患病率更高。(5)
- 小于胎龄儿（SGA；定义为出生体重低于按胎龄校正的第 10 百分位数，按性别分层）的患病率增加。无法确定 SGA 结果的长期后果。(5)

对于目前使用托吡酯的有生育能力的女性，应重新评估治疗，以确认是否遵守妊娠预防方案（如下所述）。

妊娠预防方案的关键要素

在女童和有生育能力的女性中：

- 托吡酯治疗应由具有癫痫管理经验的医生启动和监督。
- 应考虑替代治疗选择。
- 应至少每年一次重新评估这些人群是否需要托吡酯治疗。

有生育能力的女性：

- 应在开始治疗前进行妊娠试验。
- 必须充分告知患者并了解与妊娠期间使用托吡酯相关的潜在风险。这包括如果女性计划怀孕，需要进行专家咨询，如果她怀孕或认为可能怀孕，需要立即联系专家。
- 在治疗期间和停止治疗后至少 4 周内，应使用至少一种高效避孕方法（如宫内节育器）或两种补充形式的避孕方法，包括屏障法。应建议使用全身性激素避孕药的女性也使用屏障避孕法。
- 如果女性计划怀孕，应努力在停止避孕前改用适当的替代治疗。对于癫痫的治疗，还必须告知女性未控制的癫痫对妊娠的风险。
- 如果正在接受托吡酯治疗癫痫的女性怀孕，她应立即转诊至专家处重新评估托吡酯治疗并考虑替代治疗方案，以及进行仔细的产前监测和咨询。

在女性儿童中（仅用于癫痫）：

- 处方医生必须确保使用托吡酯的女性儿童的父母/看护者了解一旦儿童出现首次月经就需要联系医生。
- 此时，应向患者及其父母/看护者提供关于宫内托吡酯暴露风险以及是否需要使用高效避孕措施的全方面信息。

教育材料

为了帮助医疗保健专业人员和患者避免在妊娠期间暴露于托吡酯，并提供关于妊娠期间服用托吡酯风险的信息，将提供教育材料，包括：

- 一份为管理接受托吡酯治疗的女童和有生育能力的女性而提供的医疗专业指南，其中包含风险核查表，该表必须在治疗开始时及托吡酯治疗的年度访视时使用（并签字）；
- 一份患者指南，应提供给所有使用托吡酯的女性儿童或其父母/监护人及具备生育潜力的女性。

要求报告

任何疑似不良事件均应报告至客户关爱热线（+86 400-888-9988）或客户关爱邮箱（cccdesk@its.jnj.com）。

公司联系人

名称：西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号，陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：（029）82576616

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>

参考文献

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**Hernández-Díaz** S, Straub L, Bateman BT, et al. Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure. *N Engl J Med*. 2024 Mar 21;390(12):1069-1079. doi: 10.1056/NEJMoa2309359. PMID: 38507750; PMCID: PMC11047762.

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. PMID:28856694.