

01.11.2023

Topiramat: Nye restriksjoner for å hindre bruk under graviditet

Kjære helsepersonell,

Dette brevet sendes i samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) og Statens legemiddelverk for å informere om implementering av et graviditetsforebyggende program for legemidler som inneholder topiramat.

Sammendrag

- **Topiramat kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser og veksthemning hos fosteret dersom det brukes under graviditet. Nye data indikerer også en mulig økt risiko for nevrologiske utviklingsforstyrrelser, inkludert autismspekterforstyrrelser, intellektuell funksjonsnedsettelse og ADHD ved bruk av topiramat under graviditet.**
- **For topiramat gjelder nye kontraindikasjoner ved behandling av epilepsi:**
 - **under graviditet, med mindre det ikke finnes egnet alternativ behandling**
 - **hos fertile kvinner som ikke bruker svært effektiv prevensjon. Unntaket er kvinner som ikke har egnet alternativ behandling, men som planlegger å bli gravid og som er godt informert om risikoene ved å ta topiramat under graviditet.**
- **Topiramat til migreneprofylakse er allerede kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker svært effektiv prevensjon.**
- **Behandling av jenter og fertile kvinner skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av epilepsi eller migrene. Behov for behandling skal revurderes minst årlig.**
- **På grunn av en mulig interaksjon, skal kvinner som bruker systemisk hormonell prevensjon rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg.**
- **Hos fertile kvinner som bruker topiramat, skal behandlingen revurderes for å bekrefte at det graviditetsforebyggende programmet følges.**

Bakgrunn for sikkerhetsaspektet

Topiramat brukes som:

- Monoterapi hos voksne, ungdom og barn over 6 år med partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering og primære generaliserte tonisk-kloniske anfall.
- Tilleggsbehandling hos barn fra og med 2 år, ungdom og voksne med partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering eller primære generaliserte tonisk-kloniske anfall og for behandling av anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom.
- Profylakse mot migrenehodepine hos voksne etter nøye vurdering av mulige behandlingsalternativ. Topiramat er ikke ment for akuttbehandling.

Data fra to populasjonsregisterbaserte observasjonsstudier (1, 2) gjennomført på hovedsakelig det samme datasettet fra de nordiske landene, indikerer at det kan være 2 til 3 ganger høyere prevalens av autisme spekter forstyrrelser, intellektuell funksjonsnedsettelse eller ADHD. Dette ble undersøkt hos nesten 300 barn av mødre med epilepsi som ble eksponert for topiramat i livmor, og sammenlignet med barn av mødre med epilepsi som ikke ble eksponert for et antiepileptikum (AED).

En tredje observasjonskohortstudie (3) fra USA indikerte ikke økt kumulativ insidens av disse utfallene ved 8 års alder hos ca. 1 000 barn av mødre med epilepsi eksponert for topiramat i livmor, sammenlignet med barn av mødre med epilepsi ikke-eksponert for et AED.

Det er allerede velkjent at topiramat kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser og hemmet fostervekst dersom det brukes under graviditet:

- Spedbarn eksponert for topiramat monoterapi i livmor har ca. 3 ganger økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser, inkludert leppe/gane-spalte, hypospadi og anomalier som omfatter ulike kroppsdelar, sammenlignet med en referansegruppe som ikke var eksponert for antiepileptika. Absolutt risiko for alvorlige medfødte misdannelser etter topiramateksponering har blitt rapportert i området 4,3 % (1,4 % i referansegruppen) til 9,5 % (3 % i referansegruppen) (4).
- Data fra graviditetsregistre indikerte en høyere prevalens av lav fødselsvekt (< 2 500 gram) og lav fødselsvekt i forhold til alder basert på svangerskapsuke (SGA; definert som fødselsvekt under 10. persentilen korrigert for svangerskapsuke, stratifisert etter kjønn) for topiramat monoterapi. I svangerskapsregisteret "the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry" var risikoen for SGA 18 % hos barn av mødre som fikk topiramat sammenlignet med 5 % hos barn av mødre uten epilepsi som ikke fikk et AED (5).

Hos fertile kvinner som bruker topiramat, skal behandlingen revurderes for å bekrefte at det graviditetsforebyggende programmet følges (som beskrevet nedenfor).

Nøkkelelementer i det graviditetsforebyggende programmet

Hos jenter og fertile kvinner:

- Behandling med topiramat skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen henholdsvis behandling av epilepsi eller migrene.
- Alternative behandlinger skal vurderes.
- Behov for topiramatbehandling hos disse populasjonene skal revurderes minst årlig.

Hos fertile kvinner:

- Topiramat til migreneprofylakse er kontraindisert:
 - under graviditet,
 - hos fertile kvinner som ikke bruker svært effektiv prevensjon.
- Topiramat til behandling av epilepsi er kontraindisert:
 - under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet alternativ behandling,
 - hos fertile kvinner som ikke bruker svært effektiv prevensjon. Det eneste unntaket er kvinner som ikke har et egnet alternativ, men som planlegger å bli gravide og som er godt informert om risikoene ved å ta topiramat under graviditet.
- Graviditetstest skal være tatt før oppstart av behandling.
- Pasienten skal være godt informert og forstå de mulige risikoene forbundet med bruk av topiramat under graviditet. Dette inkluderer behovet for spesialistkonsultasjon dersom kvinnen planlegger å bli gravid, og for å kontakte en spesialist umiddelbart dersom hun blir gravid eller tror hun kan være gravid.
- Det skal brukes minst én svært effektiv prevensjonsmetode (slik som spiral) eller to komplementære prevensjonsformer, inkludert en barrieremetode, under behandling og i minst 4 uker etter avsluttet behandling. Kvinner som bruker systemisk hormonell prevensjon skal rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg.
- Dersom en kvinne planlegger å bli gravid, skal det gjøres en innsats for å bytte til egnet alternativ behandling av epilepsi eller migrene før prevensjonsmiddel avsluttes. Ved behandling av epilepsi skal kvinnen også informeres om risikoen ved ukontrollert epilepsi for graviditeten.
- Dersom en kvinne som behandles med topiramat ved epilepsi blir gravid, skal hun umiddelbart henvises til en spesialist for å revurdere topiramatbehandlingen og vurdere alternative behandlinger, samt for grundig svangerskapskontroll og veiledning.

- Dersom en kvinne som behandles med topiramat som migreneprofylakse blir gravid, skal behandlingen seponeres umiddelbart. Kvinnen skal henvises til spesialist for grundig svangerskapskontroll og veiledning.

Hos jenter (kun ved epilepsi):

- Forskrivende lege skal sørge for at foreldre/omsorgspersoner til jenter som bruker topiramat forstår behovet for å kontakte en spesialist straks barnet får menstruasjon.
- På dette tidspunktet skal pasient og foreldre/omsorgspersoner få omfattende informasjon om risikoen ved topiramat-eksponering i livmor, og behovet for å bruke svært effektiv prevensjon.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe helsepersonell å bidra til at pasienter unngår å bruke topiramat under graviditet, og for å gi informasjon om risikoene ved å ta topiramat under graviditet, vil opplæringsmateriell bli tilgjengelig, inkludert:

- en veiledning for helsepersonell som behandler jenter og fertile kvinner som bruker topiramat, inkludert et skjema for risikobevissthet, som skal brukes ved oppstart av behandling og ved årlig revurdering av topiramatbehandlingen av behandlende lege,
- en pasientveiledning som skal gis til alle jenter eller deres foreldre/ omsorgspersoner og til fertile kvinner som bruker topiramat,
- et pasientkort (vedlagt i eller festet til ytteresken), som pasienten får hver gang legemidlet utleveres.

En advarselstekst om den teratogene risikoen vil bli påført ytteresken til alle topiramat-holdige legemidler.

Melding av bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

Janssens kontaktinformasjon

Hvis du har spørsmål vennligst kontakt Janssens kundesenter, MICS (Medical Information and Customer Service). E-post: jacno@its.jnj.com eller telefon: 24 12 65 00 (sentralbord – spør etter "medisinsk informasjon").
SMS: 5944 1558.

Med vennlig hilsen,
Janssen-Cilag AS



Sverrir Valgardsson
Medical Affairs Lead

Referanser

¹**Bjørk 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**, 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.

³**Hernandez-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.

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. PMI:28856694.

CP-416060