

## **Topiramat: Nya restriktioner för att förebygga exponering under graviditet**

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

Detta brev skickas ut i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea för att informera dig om implementeringen av ett **graviditetsförebyggande program för läkemedel som innehåller topiramat**.

### **Sammanfattning**

- **Topiramat kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar och hämrad fostertillväxt när det används under graviditet. Nya data tyder också på en möjlig ökad risk för störningar i nervsystemets utveckling (NDD) inklusive autismspektrumstörningar, intellektuell funktionsnedsättning och hyperaktivitetsstörning med uppmärksamhetsbrist (ADHD) efter användning av topiramat under graviditet.**
- **För topiramat gäller nya kontraindikationer för behandling av epilepsi:**
  - **under graviditet, såvida det inte finns någon annan lämplig behandling;**
  - **hos kvinnor som kan bli gravida som inte använder en mycket effektiv preventivmetod. Det enda undantaget är en kvinna för vilken det inte finns någon annan lämplig behandling men som planerar en graviditet och som är fullt informerad om riskerna med att ta topiramat under graviditeten.**
- **Topiramat för profylax av migrän är redan kontraindicerat under graviditet och hos kvinnor som kan bli gravida och som inte använder högeffektiva preventivmedel.**
- **Behandling av flickor och kvinnor som kan bli gravida ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av hantering av epilepsi eller migrän. Behovet av behandling ska omprövas minst en gång per år.**
- **På grund av en potentiell interaktion ska kvinnor som använder systemiska hormonella preventivmedel rekommenderas att även använda en barriärmetod.**
- **För kvinnor som kan bli gravida och som för närvarande använder topiramat, ska behandlingen omprövas för att bekräfta att det graviditetsförebyggande programmet efterföljs.**

## Bakgrundsinformation om säkerhetsrisken

Topiramamat är indicerat för:

- Monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över 6 år med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.
- Tilläggsbehandling till barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall och för behandling av anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom.
- Profylax av migränhuvudvärk hos vuxna efter noggrann utvärdering av möjliga alternativa behandlingsmetoder. Topiramamat är inte avsett för akut behandling.

Data från två observationella befolkningsbaserade registerstudier (1, 2) som genomförts i, i stort sett samma datauppsättning från de nordiska länderna tyder på att det kan finnas en 2 till 3 gånger ökad förekomst av autismspektrumstörningar, intellektuell funktionsnedsättning eller hyperaktivitetsstörning med uppmärksamhetsbrist (ADHD) hos nästan 300 barn till mammor med epilepsi som exponerats för topiramamat i livmodern, jämfört med barn till mammor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel.

En tredje observationell kohortstudie (3) från USA antydde inte en ökad kumulativ incidens av dessa utfall vid 8 års ålder hos cirka 1 000 barn till mammor med epilepsi exponerade för topiramamat i livmodern, jämfört med barn till mammor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel.

Det är redan välkänt att topiramamat kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar och hämmad fostertillväxt när det används under graviditet.

- Spädbarn som exponerats för monoterapi med topiramamat i livmodern har en cirka trefaldigt ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar inklusive läpp-/gomspalt, hypospadi och anomalier som omfattar olika organsystem jämfört med en referensgrupp som inte exponerats för antiepileptika. Absoluta risker för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering för topiramamat har rapporterats inom intervallet 4,3 % (1,4 % i referensgruppen) till 9,5 % (3 % i referensgruppen) (4).
- Data från graviditetsregister indikerade en ökad förekomst av låg födelsevikt (< 2 500 gram) och av litenhet för sin ålder i relation till graviditetslängd (SGA (small for gestational age), definierad som födelsevikt under den 10:e percentilen korrigerad för graviditetsvecka, stratifierad för kön) för topiramamat monoterapi. I North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry var risken för SGA hos barn till kvinnor som fick topiramamat 18 %, jämfört med 5 % hos barn till kvinnor utan epilepsi som inte fick ett antiepileptiskt läkemedel (5).

För kvinnor som kan bli gravida och som för närvarande använder topiramamat, ska behandlingen omprövas för att bekräfta att det graviditetsförebyggande programmet efterföljs (beskrivs nedan).

## Nyckelelement i det graviditetsförebyggande programmet

### Hos flickor och kvinnor som kan bli gravida:

- Behandling med topiramater ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller migrän.
- Andra behandlingsmetoder ska övervägas.
- Behovet av behandling med topiramater i dessa populationer ska omprövas minst en gång per år.

### Hos kvinnor som kan bli gravida:

- Topiramater för profylax av migrän är kontraindicerat:
  - under graviditet,
  - hos kvinnor som kan bli gravida och som inte använder en mycket effektiv preventivmetod.
- Topiramater för epilepsi är kontraindicerat:
  - under graviditet, såvida det inte finns någon annan lämplig behandling;
  - hos kvinnor som kan bli gravida och som inte använder en mycket effektiv preventivmetod. Det enda undantaget är en kvinna för vilken det inte finns någon annan lämplig behandling men som planerar en graviditet och som är fullt informerad om riskerna med att ta topiramater under graviditeten.
- Graviditetstest ska göras innan behandling sätts in.
- Patienten måste vara fullständigt informerad och förstå de potentiella riskerna som är förenade med användning av topiramater under graviditet. Detta inkluderar en specialistkonsultation om kvinnan planerar en graviditet och av omedelbar kontakt med en specialist om hon blir gravid eller tror att hon kan vara gravid.
- Minst en mycket effektiv preventivmetod (som en spiral) eller två kompletterande former av preventivmedel inklusive en barriärmetod ska användas under behandlingen och i minst 4 veckor efter avslutad behandling. Kvinnor som använder systemiska hormonella preventivmedel ska rekommenderas att även använda en barriärmetod.
- Om en kvinna planerar att bli gravid ska ansträngningar göras för att byta till en annan lämplig epilepsi- eller migränbehandling innan preventivmedel sätts ut. För behandling av epilepsi ska kvinnan också informeras om riskerna för okontrollerad epilepsi för graviditeten.
- Om en kvinna som behandlas med topiramater för epilepsi blir gravid, ska hon omedelbart remitteras till specialister för att ompröva behandling med topiramater och överväga andra behandlingsalternativ, samt för noggrann prenatal övervakning och rådgivning.
- Om en kvinna som behandlas med topiramater som profylax av migrän blir gravid, ska behandlingen avbrytas omedelbart. Kvinnan ska remitteras till en specialist för noggrann prenatal övervakning och rådgivning.

### Hos flickor (endast för epilepsi):

- Förskrivare måste se till att föräldrar/vårdgivare till flickor som använder topiramater förstår behovet av att kontakta en specialist när barnet får sin första menstruation.
- Vid den tidpunkten ska patienten och föräldrarna/vårdgivarna ges omfattande information om riskerna med exponering för topiramater för ett foster och behovet av att använda en mycket effektiv preventivmetod.

## Utbildningsmaterial

För att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att undvika exponering för topiramat under graviditet och för att tillhandahålla information om riskerna med att ta topiramat under graviditet, kommer utbildningsmaterial att införas. Detta inkluderar:

- en guide för hälso- och sjukvårdspersonal som är involverad i vården av flickor och kvinnor som kan bli gravida och som använder topiramat inklusive ett formulär för riskmedvetenhet, som måste användas vid tidpunkten för behandlingsstart och under varje årlig bedömning av behandling med topiramat av den behandlande läkaren,
- en patientguide som ska ges till alla flickor som kan bli gravida eller deras föräldrar/vårdgivare och kvinnor som använder topiramat,
- ett patientkort (ingår i eller bifogas till ytterförpackningen), så att det ges till patienten varje gång läkemedlet hämtas ut.

En varningstext om den fosterskadande risken kommer att läggas till på ytterförpackningen av alla läkemedel som innehåller topiramat.

## Uppmaning till rapportering

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## Kontaktuppgifter

Kontaktuppgifter vid ytterligare frågor och information finns i listan med innehavare av godkännande för försäljning / lokala företrädare nedan.

Innehavare av godkännande för försäljning / Lokal företrädare	Läkemedelsnamn	Tel/ E-post/ hemsida
Accord Healthcare B.V.	Topiramat Accord	☎: 010 231 4180 @: <a href="mailto:ra_finland@accord-healthcare.com">ra_finland@accord-healthcare.com</a>
Janssen-Cilag Oy	Topimax	☎: 020 7531 300 @: <a href="mailto:jacfi@its.jnj.com">jacfi@its.jnj.com</a> <a href="http://www.janssen.com/finland">www.janssen.com/finland</a>
Orion Corporation	Topiramat Orion	☎: 010 439 8250 @: <a href="mailto:medical.questions@orionpharma.com">medical.questions@orionpharma.com</a>
Teva Finland Oy	Topiramat ratiopharm	☎: 020 180 5900 @: <a href="mailto:infofinland@tevapharm.com">infofinland@tevapharm.com</a>

## Referenser

<sup>1</sup>**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.

<sup>2</sup>**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.

<sup>3</sup>**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.

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

<sup>5</sup>**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.