



Breda, 31 oktober 2023
Ref.: CP-416768

Belangrijke risico-informatie:

Topiramaat: Nieuwe beperkingen om blootstelling tijdens de zwangerschap te voorkomen

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europees Medicijnagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen de handelsvergunninghouders van topiramaat u informeren over de implementatie van een aangepast **zwangerschapspreventieprogramma voor geneesmiddelen met topiramaat**.

Samenvatting

- **Topiramaat kan bij gebruik tijdens de zwangerschap ernstige aangeboren afwijkingen en groeibeperkingen veroorzaken bij het ongeboren kind. Recente gegevens wijzen ook op een mogelijk verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD: *neurodevelopmental disorders*), waaronder autismespectrumstoornissen, verstandelijke beperkingen en attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) na gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap.**
- **Er gelden nieuwe contra-indicaties voor de behandeling van epilepsie:**
 - **tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is;**
 - **bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken. De enige uitzondering is voor vrouwen voor wie er geen geschikt alternatief is, maar wel een zwangerschap plannen en volledig op de hoogte zijn van de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap.**
- **Topiramaat als migraineprofylaxe is al langer gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken.**
- **De behandeling van meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden gestart en begeleid door een arts met ervaring in de behandeling van epilepsie of migraine. De noodzaak voor behandeling moet op zijn minst elk jaar opnieuw worden beoordeeld.**

- **Vanwege een mogelijke geneesmiddelinteractie met topiramaat moeten vrouwen die systemische hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken, het advies krijgen om ook een barrièremethode te gebruiken.**
- **Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd die momenteel topiramaat gebruiken, moet de behandeling opnieuw worden geëvalueerd om te bevestigen dat het zwangerschapspreventieprogramma wordt gevolgd.**

Rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 en 4.6 in de SmPC en corresponderende rubrieken in de bijsluiters zullen worden aangepast.

Aanvullende informatie

Achtergrond van het veiligheidsrisico

Topiramaat is geïndiceerd als:

- Monotherapie bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 6 jaar met partiële aanvallen met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen en primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen.
- Adjuvante therapie bij kinderen van 2 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen met partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie of met primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen en voor de behandeling van aanvallen geassocieerd met het Lennox-Gastaut syndroom.
- Profylaxe van migraine bij volwassenen na zorgvuldige evaluatie van mogelijke alternatieve behandelingsopties. Topiramaat is niet bedoeld voor acute aanvalsbehandeling.

Er is gekeken naar gegevens van twee observationele bevolkingsregistratiestudies (1, 2) uitgevoerd in Scandinavische landen. Deze gegevens lijken te wijzen op een 2 tot 3 maal hogere prevalentie van autismespectrumstoornissen, verstandelijke beperkingen of aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij bijna 300 kinderen van moeders met epilepsie die in utero werden blootgesteld aan topiramaat. Dit in vergelijking met kinderen van moeders met epilepsie die niet waren blootgesteld aan een anti-epilepticum.

Een derde observationele cohortstudie (3) uit de VS lijkt niet te wijzen op een verhoogde cumulatieve incidentie van deze uitkomsten op 8-jarige leeftijd bij ongeveer 1000 kinderen van moeders met epilepsie die in utero werden blootgesteld aan topiramaat. Dit vergeleken met kinderen van moeders met epilepsie die niet waren blootgesteld aan een anti-epilepticum..

Het is al bekend dat topiramaat bij gebruik tijdens de zwangerschap ernstige aangeboren afwijkingen en foetale groeibeperkingen kan veroorzaken.

- Zuigelingen die in utero zijn blootgesteld aan monotherapie met topiramaat hebben een ongeveer 3 keer grotere kans op ernstige aangeboren afwijkingen. Waaronder gespleten lip/ghemelte, hypospadie en afwijkingen in verschillende lichaamssystemen. Dit vergeleken met een referentiegroep die niet is blootgesteld aan anti-epileptica. Er zijn absolute risico's op ernstige aangeboren afwijkingen na blootstelling aan topiramaat gerapporteerd, variërend van 4,3% (1,4% in de referentiegroep) tot 9,5% (3% in de referentiegroep) (4).
- Gegevens uit zwangerschapsregisters wijzen op een hogere prevalentie van laag geboortegewicht (< 2500 gram) en een laag gewicht voor de zwangerschapsduur voor

topiramaat als monotherapie. Dit heet SGA - *small for gestational age*; gedefinieerd als een geboortegewicht onder het 10^{de} percentiel, gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en gestratificeerd naar geslacht. In de North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry bedroeg het risico op SGA bij kinderen van vrouwen die topiramaat gebruikten 18%, vergeleken met 5% bij kinderen van vrouwen zonder epilepsie die geen anti-epileptica kregen (5).

Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd die momenteel topiramaat gebruiken, moet de behandeling opnieuw worden geëvalueerd om te bevestigen dat het zwangerschapspreventieprogramma wordt gevolgd (hieronder beschreven).

Belangrijkste elementen van het zwangerschapspreventieprogramma

Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd:

- De behandeling met topiramaat moet worden gestart en begeleid door een arts met ervaring in de behandeling van epilepsie of migraine.
- Alternatieve therapeutische opties moeten worden overwogen.
- De noodzaak voor de behandeling met topiramaat in deze populaties moet op zijn minst elk jaar opnieuw worden beoordeeld.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd:

- Topiramaat voor migraineprofylaxe is gecontra-indiceerd:
 - tijdens de zwangerschap;
 - bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken.
- Topiramaat voor epilepsie is gecontra-indiceerd:
 - tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is;
 - bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken. De enige uitzondering zijn vrouwen voor wie er geen geschikt alternatief is, maar die wel een zwangerschap plannen en volledig op de hoogte zijn van de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap.
- Er moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd voordat de behandeling wordt gestart.
- De patiënt moet volledig geïnformeerd zijn en de mogelijke risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap begrijpen. Hieronder valt de noodzaak van een consult bij een specialist als de vrouw een zwangerschap plant en tevens een direct consult (zonder uitstel) bij een specialist als ze zwanger wordt of vermoedt zwanger te zijn.
- Er moet ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraaltje of een implantaat) of op de juiste wijze 2 effectieve methoden van anticonceptie gebruiken die op verschillende manieren werken (zoals orale anticonceptie – samen met een condoom), worden gebruikt tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 weken na het stoppen van de behandeling. Vrouwen die systemische hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken, moeten geadviseerd worden om ook een

barrièremethode te gebruiken vanwege een mogelijke geneesmiddelinteractie met topiramaat.

- Als een vrouw van plan is zwanger te worden, moet worden geprobeerd te switchen naar een geschikte alternatieve behandeling voor epilepsie of migraine voordat de anticonceptie wordt gestaakt. Voor de behandeling van epilepsie moet de vrouw ook worden geïnformeerd over de risico's van ongecontroleerde epilepsie in de zwangerschap.
- Als een vrouw zwanger wordt terwijl ze voor epilepsie wordt behandeld met topiramaat, moet ze onmiddellijk worden doorverwezen naar specialisten om de behandeling met topiramaat opnieuw te evalueren en alternatieve behandelingsopties te overwegen. Evenals voor zorgvuldige prenatale controle en begeleiding.
- Als een vrouw zwanger wordt terwijl ze wordt behandeld met topiramaat als migraineprofylaxe, moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt. De vrouw moet worden doorverwezen naar een specialist voor zorgvuldige prenatale controle en begeleiding.

Bij meisjes (alleen voor epilepsie):

- Voorschrijvers moeten ervoor zorgen dat ouder(s)/verzorger(s) van meisjes die topiramaat gebruiken, begrijpen dat ze contact moeten opnemen met een specialist zodra de eerste menstruatie bij het kind optreedt.
- Op dat moment moeten de patiënt en de ouder(s)/verzorger(s) uitgebreide informatie krijgen over de risico's van blootstelling aan topiramaat in utero en de noodzaak van het gebruik van zeer effectieve anticonceptie.

Educatief materiaal

Om zorgverleners en patiënten te helpen bij het vermijden van blootstelling aan topiramaat tijdens de zwangerschap en om informatie te verstrekken over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap, wordt er educatief materiaal ingevoerd. Waaronder:

- een gids voor zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die topiramaat gebruiken. Hieronder valt een formulier waarin wordt gewezen op de risico's. De gids is te gebruiken op het moment dat de behandeling wordt gestart en tijdens elke jaarlijkse beoordeling van de topiramaatbehandeling door de behandelend arts;
- een gids voor patiënten die moet worden verstrekt aan alle meisjes of hun ouder(s)/verzorger(s) en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die topiramaat gebruiken;
- een patiëntenkaart (ingesloten in of bevestigd aan de buitenverpakking), zodat deze bij elke uitgifte van topiramaat aan de patiënt wordt verstrekt.

Er wordt een waarschuwing over het teratogene risico toegevoegd aan de buitenverpakking van alle topiramaat bevattende geneesmiddelen.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

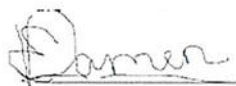
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel

voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst, kunt u contact opnemen met de handelsvergunninghouder (zie bijlage 1).

Met vriendelijke groet,



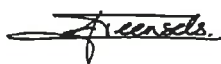
Ester in't Groen
Medisch Directeur Nederland
Janssen-Cilag B.V.



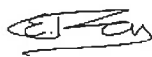
Ilanca Tromp
QA/PV Manager
Glenmark Pharmaceuticals B.V.



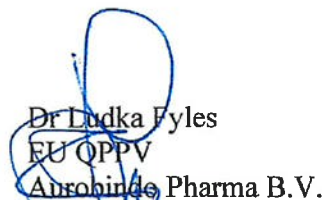
Johan van der Zee
Head Pharmacovigilance
Mylan Healthcare B.V. and Mylan
B.V., a Viatrix company



Caroline Steensels
Local safety officer
Accord Healthcare BV



Liesbeth Ras
Head of Medical Affairs
Sandoz B.V.



Dr Ludka Fyles
EU QPPV
Aurobindo Pharma B.V.

i.o.



Manuela van Diest
Drug Safety officer
Centrafarm B.V.

25.10.2022

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:

- neurologen
- kinderartsen
- neuro-pediaters
- huisartsen
- gynaecologen/obstetrici
- specialisten interne geneeskunde
- verloskundigen
- openbare en ziekenhuisapothekers
- POP-poli's (poliklinieken Psychiatrie, Obstetrie en Pediatrie)
- teratologie/TIS specialisten
- neurologie verpleegkundigen
- epileisieconsulenten
- bovenstaande zorgverleners in opleiding

Referenties:

¹Björk 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.

Bijlage 1:

Lijst van de betrokken handelsvergunninghouders:

Bedrijf	Product	E-mail	Telefoonnummer
Accord Healthcare B.V.	Topiramaat Accord	pv@in2pharma.com	+32 16 891 600
Aurobindo Pharma B.V.	Topiramaat Aurobindo	infonl@aurobindo.com	+31 (0)35 542 99 33
Centrafarm B.V.	Topiramaat CF	info@centrafarm.nl	+31 76 508 10 00
Glenmark Arzneimittel GmbH	Topiramaat Glenmark	nlinfo@glenmarkpharma.com	+31 643206780
Janssen-Cilag B.V.	Topamax	janssen@jacnl.jnj.com	+31 (0)8002424242
Mylan Pharmaceuticals Limited	Topiramaat Mylan	medical.nl@viatris.com	+ 31 (0)20 426 3300
Sandoz B.V.	Topiramaat Sandoz	info.sandoz-nl@sandoz.com	+ 31 (0)36 524 16 01