

Topiramater och kombinationen topiramater/fentermin*: Nya restriktioner för att förebygga exponering under graviditet

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket vill samtliga innehavare av godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller topiramater informera dig om implementeringen av ett **graviditetsförebyggande program**.

Sammanfattning

- **Topiramater kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar och hämrad fostertillväxt när det används under graviditet. Nya data tyder också på en möjlig ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning inklusive autismspektrumstörningar, intellektuell funktionsnedsättning och hyperaktivitetsstörning med uppmärksamhetsbrist (ADHD) efter användning av topiramater under graviditet.**
- **För topiramater monokomponentprodukter gäller nya kontraindikationer för behandling av epilepsi:**
 - **under graviditet, såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling;**
 - **hos fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod. Det enda undantaget är en kvinna som inte har något annat lämpligt alternativ men som planerar en graviditet och som är fullt informerad om riskerna med att ta topiramater under graviditeten.**
- **Topiramater monokomponentprodukter för profylax av migrän och topiramater/fentermin-kombinationsprodukter för viktkontroll är redan kontraindicerade under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel.**
- **Behandling av fertila flickor och kvinnor ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller migrän eller, för kombinationsprodukten, överviktsbehandling. Behovet av topiramaterbehandling 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 fertila kvinnor som för närvarande använder topiramater eller topiramater/fentermin, ska behandlingen omprövas för att bekräfta att det graviditetsförebyggande programmet efterföljs.**

* Kombinationen topiramater/fentermin förväntas lanseras i Sverige i slutet av 2023/början av 2024.

Bakgrundsinformation om säkerhetsrisken

Topiramater monokomponentprodukter 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. Topiramater är inte avsett för akut behandling.

Topiramater/fentermin-kombinationsprodukter är indicerade som:

- tillägg till en kaloriskt kost och fysisk aktivitet för viktbehandling hos vuxna patienter med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (fetma) eller $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (övervikt) med viktrelaterade samtidiga sjukdomar som hypertoni, typ 2-diabetes eller dyslipidemi.

Data från två observationella befolkningsbaserade registerstudier (1, 2) genomförda i väsentligen samma datauppsättning från de nordiska länderna tyder på att det kan finnas en 2 till 3 gånger ökad förekomst av autismspektrumstörningar, intellektuell funktionsnedsättning eller ADHD. Studierna inkluderade nästan 300 barn till mammor med epilepsi som exponerats för topiramater i livmodern, och jämfördes 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 topiramater i livmodern, jämfört med barn till mammor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel.

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

- Spädbarn som exponerats för monoterapi med topiramater 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 topiramater 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 topiramater monoterapi. I North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry var risken för SGA hos barn till kvinnor som fick topiramater 18 %, jämfört med 5 % hos barn till kvinnor utan epilepsi som inte fick ett antiepileptiskt läkemedel (5).

För fertila kvinnor som för närvarande använder topiramater eller topiramater/fentermin, ska behandlingen omprövas för att bekräfta att det graviditetsförebyggande programmet efterföljs (beskrivs nedan).

Nyckelelement i det graviditetsförebyggande programmet

Hos fertila flickor och kvinnor:

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

Hos fertila kvinnor:

- Topiramater för profylax av migrän och topiramater/fentermin för viktkontroll är kontraindicerat:
 - under graviditet,
 - hos fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod.
- Topiramater för epilepsi är kontraindicerat:
 - under graviditet, såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling;
 - hos fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod. Det enda undantaget är en kvinna som inte har något lämpligt alternativ 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 behovet av 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 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 lämplig alternativ epilepsi- eller migränbehandling innan preventivmedel sätts ut. Behandling med topiramater/fentermin för viktkontroll ska avbrytas. 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 alternativa behandlingsalternativ, samt för noggrann prenatal övervakning och rådgivning.
- Om en kvinna som behandlas med topiramater som profylax av migrän eller topiramater/fentermin för viktkontroll 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 fertila flickor och kvinnor som använder topiramat eller topiramat/fentermin 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 fertila flickor eller deras föräldrar/vårdgivare och till alla kvinnor som använder topiramat eller topiramat/fentermin,
- 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 eller topiramat/fentermin.

Rapportering av biverkningar

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

På uppdrag av samtliga innehavare av godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller topiramat;

Med vänlig hälsning,



Martin Johansson
Medical Affairs Lead, Janssen-Cilag AB

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
1A Farma A/S	Topiramat 1A Farma	☎: +45 63951000 @: info.sverige@sandoz.com
Accord Healthcare B.V.	Topiramat Accord	☎: 08-624 00 25 @: ra_nordic@accord-healthcare.com
Teva Sweden AB	Topiramat Actavis	☎: 046-421100 @: info@teva.se
Janssen-Cilag AB	Topimax	☎: 08-626 50 00 @: jacse@its.jnj.com www.janssen.com/sweden
Orion Corporation	Topiramat Orion	☎: 08-623 64 40 @: medinfo@orionpharma.com www.orionpharma.se
Teva Sweden AB	Topiramat ratiopharm	☎: 046-421100 @: info@teva.se
VIVUS BV	Qsiva	☎: +46 20 127 634 @: bvmedaffairs@vivus.com

Referenser

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**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.