01.08.2024

Kombinationen topiramat/fentermin: 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.**Ett brev angående topiramat monokomponentprodukter har redan distribuerats av andra innehavare av godkännande för försäljning. Detta brev gäller endast kombinationsprodukten topiramat/phentermin.

Sammanfattning

- **Topiramat kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar och hämmad 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 topiramat under graviditet.**
- **Topiramat/fentermin-kombinationsprodukter för viktkontroll är redan kontraindicerade under graviditet och hos kvinnor som kan bli gravida ock som inte använder högeffektiva preventivmedel.**
- **Behandling av kvinnor som kan bli gravida ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av överviktsbehandling. 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 ock som för närvarande använder topiramat/fentermin, ska behandlingen omprövas för att bekräfta att det graviditetsförebyggande programmet efterföljs.**

Bakgrundsinformation om säkerhetsrisken

Topiramat/fentermin-kombinationsprodukter är indicerade som:

- tillägg till en kalorisnål kost och fysisk aktivitet för viktbehandling hos vuxna patienter med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på ≥30 kg/m2 (fetma) eller ≥27 kg/m2 (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 topiramat 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 topiramat i livmodern, jämfört med barn till mammor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel.
Det är redan välkänt att topiramat kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar och hämmad fostertillväxt när det används under graviditet.

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

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

Nyckelelement i det graviditetsförebyggande programmet

<u>Hos kvinnor som kan bli gravida:</u>

- Behandling med topiramat/fentermin ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av viktkontroll.
- Alternativa behandlingsmetoder ska övervägas.
- Behovet av behandling med topiramat i dessa populationer ska omprövas minst en gång per år.
- Topiramat/fentermin för viktkontroll är kontraindicerat:
  - under graviditet,
  - hos kvinnor som kan bli gravida ock som inte använder en mycket effektiv preventivmetod.
- Graviditetstest ska göras innan behandling sätts in.
- Patienten måste vara fullständigt informerad och förstå de potentiella riskerna som är förenade med användning av topiramat 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 behandling med topiramat/fentermin avbrytas.
- Om en kvinna som behandlas med topiramat/fentermin för viktkontroll blir gravid, ska behandlingen avbrytas omedelbart. Kvinnan ska remitteras till en specialist för noggrann prenatal övervakning och rådgivning.

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 kvinnor som kan bli gravida ock som använder 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 kvinnor som kan bli gravida ock som använder topiramat/fentermin,
- ett patientkort (ingår i 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/fentermin.

Rapportering av biverkningar

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

Kontaktuppgifter

Innehavare av godkännande för försäljning	**Läkemedelsnamn**	**Kontaktuppgifter**
VIVUS BV	Qsiva	☎: +358 800 416 313 @: bvmedaffairs@vivus.com

Referenser

[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