

Topiramát og topiramát/phentermin kombinationsprodukt*: Nye restriktioner for at forebygge eksponering under graviditet

Kære sundhedsperson,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen fremsendes dette brev for at informere dig om implementeringen af et **svangerskabsforebyggende program for lægemidler, der indeholder topiramát**.

Resumé

- **Topiramát kan forårsage alvorlige medfødte misdannelser og væksthæmning hos fosteret, hvis det anvendes under graviditet. Nyere data viser endvidere en mulig øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder autismspektrumforstyrrelser, intellektuel funktionsnedsættelse og ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) efter brug af topiramát under graviditet.**
- **For topiramát monokomponentprodukter gælder der nye kontraindikationer for behandling af epilepsi:**
 - **under graviditet, medmindre der ikke findes et hensigtsmæssigt behandlingsalternativ**
 - **til kvinder i den fertile alder, der ikke bruger en meget effektiv form for kontrception. Den eneste undtagelse er en kvinde, for hvem der ikke findes et hensigtsmæssigt behandlingsalternativ, men som planlægger en graviditet, og som er fuldt informeret om de risici, der er forbundet med at tage topiramát under graviditet.**
- **Topiramát monokomponentprodukter til migræneprofylakse og topiramát/phentermin kombinationsprodukter til vægtbehandling er allerede kontraindiceret under graviditet og hos kvinder i den fertile alder, som ikke bruger en meget effektiv form for kontrception.**
- **Behandling af piger og kvinder i den fertile alder skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af epilepsi eller migræne, eller for kombinationsproduktet; vægtbehandling. Behovet for behandling skal revideres mindst én gang om året.**
- **På grund af en potentiel interaktion skal kvinder, der anvender systemiske hormonelle kontrceptiva, rådes til også at bruge en barrieremetode.**
- **For kvinder i den fertile alder, der i øjeblikket bruger topiramát eller topiramát/phentermin, skal behandlingen revurderes for at bekræfte, at det svangerskabsforebyggende program følges.**

* Topiramát/phentermin kombinationsprodukt er godkendt, men ikke markedsført i Danmark.

Baggrund for denne sikkerhedsinformation

Topiramater monokomponentprodukter er indiceret som:

- monoterapi hos voksne, unge og børn over 6 år med partielle epileptiske anfald, med eller uden sekundære generaliserede anfald, og primære generaliserede tonisk-kloniske anfald.
- adjuverende behandling af børn (fra 2 år), unge og voksne med partielle epileptiske anfald, med eller uden sekundære generaliserede anfald eller primære generaliserede tonisk-kloniske anfald, og til behandling af anfald i forbindelse med Lennox-Gastauts syndrom.
- forebyggelse af migræne hos voksne efter omhyggelig evaluering af alternative behandlingsmuligheder. Topiramater er ikke indiceret til akut behandling.

Topiramater/phentermin kombinationsprodukter er indiceret som:

- tillæg til en kost med et reduceret kalorieindhold og fysisk aktivitet, til vægtbehandling hos voksne patienter med et initialt kropsmasseindeks (body mass index, BMI) på ≥ 30 kg/m² (svært overvægtig), eller ≥ 27 kg/m² (overvægtig) med vægtrelaterede komorbiditeter, såsom hypertension, type 2-diabetes eller dyslipidæmi.

Data fra to observationelle populationsbaserede registerstudier (1, 2), der blev gennemført i stort set det samme datasæt fra de nordiske lande, indikerer en 2-3 gange højere forekomst af autismespektrumforstyrrelser, intellektuel funktionsnedsættelse eller ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) hos næsten 300 børn af mødre med epilepsi, som var blevet eksponeret for topiramater in utero, sammenlignet med børn af mødre med epilepsi, som ikke var blevet eksponeret for et antiepileptikum.

Et tredje observationelt kohortestudie (3), der blev gennemført i USA, viste ikke tegn på en øget kumulativ incidens for disse udfald ved 8-årsalderen hos ca. 1000 børn af mødre med epilepsi, som var blevet eksponeret for topiramater in utero, sammenlignet med børn af mødre med epilepsi, som ikke var blevet eksponeret for et antiepileptikum.

Det er allerede kendt, at topiramater kan forårsage alvorlige medfødte misdannelser og væksthæmning hos fosteret, hvis det anvendes under graviditet:

- Spædbørn, der eksponeres for topiramater monoterapi in utero, har en ca. 3 gange øget risiko for alvorlige medfødte misdannelser, herunder læbe/ganespalte, hypospadi og anomalier, der involverer forskellige kropssystemer, sammenlignet med en referencegruppe, som ikke eksponeres for antiepileptika. De absolutte risici for alvorlige medfødte misdannelser efter eksponering for topiramater er blevet rapporteret i intervallet 4,3 % (1,4 % i referencegruppen) til 9,5 % (3 % i referencegruppen) (4).
- Data fra graviditetsregistre har indikeret, at der efter eksponering for topiramater monoterapi er en højere prævalens af lav fødselsvægt (< 2500 gram) og lille størrelse i forhold til gestationsalder (SGA, Small for Gestational Age, defineret som en fødselsvægt under den 10. percentil korrigeret for gestationsalder og stratificeret efter køn). I North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry var risikoen for SGA hos børn af kvinder, der fik topiramater, 18 % sammenlignet med 5 % hos børn af kvinder uden epilepsi, som ikke fik et antiepileptikum (5).

For kvinder i den fertile alder, der i øjeblikket bruger topiramater eller topiramater/phentermin, skal behandlingen revurderes for at bekræfte, at det svangerskabsforebyggende program følges (beskrevet nedenfor).

Centrale elementer i det svangerskabsforebyggende program

Hos piger og kvinder i den fertile alder:

- Behandling med topiramat eller topiramat/phentermin skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af henholdsvis epilepsi eller migræne eller vægtbehandling.
- Alternative behandlingsmuligheder skal overvejes.
- Behovet for behandling med topiramat hos disse populationer skal revideres mindst en gang om året.

Hos kvinder i den fertile alder:

- Topiramat er kontraindiceret til migræneprofylakse, og topiramat/phentermin er kontraindiceret til vægtbehandling:
 - under graviditet
 - til kvinder i den fertile alder, der ikke bruger en meget effektiv form for kontraception.
- Topiramat er kontraindiceret til behandling af epilepsi:
 - under graviditet, medmindre der ikke findes et hensigtsmæssigt behandlingsalternativ
 - til kvinder i den fertile alder, der ikke bruger en meget effektiv form for kontraception. Den eneste undtagelse er en kvinde, for hvem der ikke findes et hensigtsmæssigt behandlingsalternativ, men som planlægger en graviditet og er fuldt informeret om de risici, der er forbundet med at tage topiramat under graviditet.
- Der skal foretages en graviditetstest, før behandlingen påbegyndes.
- Patienten skal være fuldt informeret og forstå de potentielle risici, der er forbundet med brugen af topiramat under graviditet. Dette omfatter nødvendigheden af specialistkonsultation, hvis kvinden planlægger at blive gravid, og for hurtig kontakt med en specialist, hvis hun bliver gravid eller tror, at hun kan være gravid.
- Der skal anvendes mindst én meget effektiv form for kontraception (som f.eks. et intrauterint indlæg) eller to komplementære former for kontraception, herunder én barrieremetode, under behandlingen og i mindst 4 uger efter ophør af behandlingen. Kvinder, der anvender systemiske hormonelle kontrceptiva, skal rådes til også at anvende en barrieremetode.
- Hvis en kvinde planlægger at blive gravid, skal det tilstræbes at skifte til et hensigtsmæssigt behandlingsalternativ for epilepsi eller migræne, før hun stopper med at anvende kontraception. Behandling med topiramat/phentermin skal seponeres. Ved behandling af epilepsi skal kvinden desuden informeres om de risici, som ukontrolleret epilepsi udgør for graviditeten.
- Hvis en kvinde, der behandles med topiramat for epilepsi, bliver gravid, skal hun straks henvises til specialister med henblik på revurdering af behandlingen med topiramat, overvejelse af alternative behandlingsmuligheder, samt sikring af omhyggelig prænatal overvågning og rådgivning.
- Hvis en kvinde, der behandles med topiramat som migræneprofylakse og topiramat/phentermin for overvægt, bliver gravid, skal behandlingen omgående seponeres. Kvinden skal henvises til en specialist med henblik på omhyggelig prænatal overvågning og rådgivning.

Hos piger (kun for epilepsi):

- Den ordinerende læge skal sikre, at forældre/omsorgspersoner til piger, der bruger topiramat, forstår nødvendigheden af at kontakte en specialist, når barnet oplever første menstruation.

- På det tidspunkt skal patienten og forældrene/omsorgspersonerne have omfattende information om de risici, der er forbundet med eksponering for topiramater in utero, og om nødvendigheden af at anvende en meget effektiv form for kontraception.

Uddannelsesmateriale

For at hjælpe sundhedspersoner og patienter med at undgå eksponering for topiramater under graviditet og for at informere om de risici, der er forbundet med at tage topiramater under graviditet, vil der blive udarbejdet uddannelsesmateriale, som bl.a. omfatter:

- en vejledning til sundhedspersoner, der er involveret i behandlingen af piger og kvinder i den fertile alder, som bruger topiramater eller topiramater/phentermin, herunder en risikoerklæringsblanket, som skal bruges af den behandlende læge på tidspunktet for start af behandlingen og ved hver årlig revision af behandlingen med topiramater.
- en patientvejledning, der skal udleveres til alle piger, eller deres forældre/omsorgspersoner, og kvinder i den fertile alder, som bruger topiramater eller topiramater/phentermin.
- et patientkort (vedlagt eller vedhæftet den ydre emballage), så patienten får kortet, hver gang lægemidlet udleveres.

Der vil blive tilføjet en advarselstekst vedrørende den teratogene risiko på den ydre emballage for alle lægemidler, der indeholder topiramater og topiramater/phentermin.

Indberetning af bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
Tlf: 44 88 95 95

Virksomhedernes kontaktoplysninger

Hvis du har spørgsmål eller ønsker yderligere oplysninger, bedes du kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Indehaver af markedsføringstilladelsen	Lægemidlets navn	Telefon/ E-mail/ Web
Accord Healthcare B.V.	Topiramat Accord	J: +46 (0) 8 624 00 25 @: ra_nordic@accord-healthcare.com
Actavis Group Ptc Ehf. <u>Repræsentant</u> Teva Denmark A/S Vandtårnsvej 83a 2860 Søbog www.tevapharm.dk	Topiramat Actavis	J: 4498 5511 @: safety.denmark@tevapharm.dk
Aristo Pharma GmbH	Topiramat Aristo	J: +45 5455 4701 @: info.nordic@aristo-pharma.dk https://www.aristo-pharma.dk/
G.L. Pharma GmbH	Maritop	J: +43 3136 82577 - 0 @: office@gl-pharma.at www.gl-pharma.com
Janssen-Cilag A/S	Topimax	J: 4594 8282 @: jacdk@its.jnj.com www.janssen.com/denmark
Orion Corporation	Topiramat Orion	J: +46 (0)8 - 623 64 40 @: medinfo@orionpharma.com www.orionpharma.dk
Pharmathen S.A.	Topaben Topiramat Pharmathen	J: +30 210 6604300 ext9 @: pharmacovigilance@pharmathen.com https://www.pharmathen.com/
VIVUS BV	Qsiva	J: +45 80 711 060 @: bvmedaffairs@vivus.com

Referencer

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.