

15.11. 2024

## **Topiramat/fentermin (Qsiva) i kombinasjon: Nye restriksjoner for å hindre eksponering under graviditet**

Kjære helsepersonell,

Dette brevet sendes i samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) og Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for å informere om innføring av et **graviditetsforebyggende program for legemidler som inneholder topiramat**. Det er tidligere sendt ut et brev om legemidler som inneholder topiramat som eneste virkestoff. Dette brevet gjelder kun legemidler som inneholder kombinasjonen topiramat/fentermin.

### **Sammendrag**

- **Topiramat kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser og veksthemning hos fosteret dersom det brukes under graviditet. Nye data indikerer også en mulig økt risiko for nevrologiske utviklingsforstyrrelser, inkludert autismspekterforstyrrelser, intellektuell funksjonsnedsettelse og ADHD ved bruk av topiramat under graviditet.**
- **Legemidler som inneholder kombinasjonen topiramat/fentermin, som brukes for vektkontroll, er allerede kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker svært sikker prevensjon.**
- **Dersom fertile kvinner skal behandles med topiramat/fentermin skal behandlingen både innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av overvekt, og behovet skal revurderes minst årlig.**
- **På grunn av en mulig interaksjon, skal kvinner som bruker systemisk hormonell prevensjon rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg.**
- **Hos fertile kvinner som allerede bruker topiramat/fentermin, skal behandlingen revurderes for å bekrefte at det graviditetsforebyggende programmet følges.**

### **Bakgrunn for sikkerhetsadvarselen**

Legemidler med kombinasjonen topiramat/fentermin har indikasjon som:

- et supplement til et kalorifattig kosthold og fysisk aktivitet, for vektkontroll hos voksne pasienter med en innledende kroppsmasseindeks (KMI) på  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (fedme) eller  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  (overvekt) med vektrelaterte komorbiditeter som hypertensjon, diabetes type-2 eller dyslipidemi.

To populasjonsregisterbaserte observasjonsstudier (1, 2) gjennomført på hovedsakelig det samme datasettet fra de nordiske landene studerte nesten 300 barn av mødre med epilepsi som ble eksponert for topiramal i fosterlivet. Funn fra disse studiene indikerte at det kan være 2 til 3 ganger høyere prevalens av autismspekterforstyrrelser, intellektuell funksjonsnedsettelse eller ADHD hos disse barna sammenlignet med barn av mødre med epilepsi som ikke ble eksponert for et antiepileptikum.

Imidlertid fant en tredje observasjonskohortstudie (3) fra USA ikke en økt kumulativ insidens av disse utfallene ved 8 års alder hos ca. 1 000 barn av mødre med epilepsi eksponert for topiramal i fosterlivet, sammenlignet med barn av mødre med epilepsi som ikke ble eksponert for et antiepileptikum.

Det er allerede velkjent at topiramal kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser og vekstretardasjon hos fosteret dersom det brukes under graviditet:

- Spedbarn eksponert for topiramal som monoterapi i fosterlivet har ca. 3 ganger økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser som leppe/gane-spalte, hypospadi og anomalier som omfatter ulike kroppsdeler, sammenlignet med en referansegruppe som ikke var eksponert for antiepileptika. Absolutt risiko for alvorlige medfødte misdannelser etter eksponering for topiramal har blitt rapportert i området fra 4,3 % (1,4 % i referansegruppen) til 9,5 % (3 % i referansegruppen) (4).
- Data fra graviditetsregistre indikerte en høyere prevalens av lav fødselsvekt (< 2 500 gram) og av å være liten for gestasjonsalderen (SGA; definert som fødselsvekt under 10. persentilen korrigert for graviditetsuke, stratifisert etter kjønn) ved topiramal gitt i monoterapi til mor. I graviditetsregisteret "the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry" var risikoen for SGA 18 % hos barn av mødre som brukte topiramal sammenlignet med 5 % hos barn av mødre som ikke hadde epilepsi eller brukte legemidler mot epilepsi (5).

Hos fertile kvinner som bruker topiramal/fentermin, skal behandlingen revurderes for å bekrefte at det graviditetsforebyggende programmet følges (som beskrevet nedenfor).

### ***Hovedpunkter i det graviditetsforebyggende programmet***

Hos fertile kvinner:

- Behandling med topiramal/fentermin skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av overvekt.
- Alternative behandlinger skal vurderes.
- Behov for topiramalbehandling hos kvinner i fertil alder skal revurderes minst en gang årlig.
- Topiramal/fentermin til vektreduksjon skal ikke brukes:
  - under graviditet
  - hos fertile kvinner som ikke bruker svært sikker prevensjon

- Graviditetstest skal være tatt før oppstart av behandling.
- Dersom en kvinne planlegger å bli gravid, skal behandling med topiramat/fentermin avsluttes.
- Pasienten skal være godt informert og forstå mulig risiko forbundet med bruk av topiramat/fentermin under graviditet.
- Det skal brukes minst én svært sikker prevensjonsmetode (spiral) eller to komplementære prevensjonsformer, inkludert en barrieremetode. Dette skal brukes under, og i minst 4 uker etter avsluttet behandling.
- Kvinner som bruker systemisk hormonell prevensjon, skal rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg.
- Dersom en kvinne som behandles med topiramat/fentermin blir gravid, skal behandlingen avsluttes umiddelbart. Kvinnen skal henvises til spesialist for grundig graviditetskontroll og veiledning.

### **Opplæringsmaterie**ll

- Det er utarbeidet opplæringsmaterie
ll for helsepersonell og pasienter for å redusere risikoen for topiramateksponering under graviditet, og for å gi informasjon om risikoen ved å ta topiramat under graviditet:

  - En veiledning for helsepersonell involvert i behandlingen av fertile kvinner som bruker topiramat/fentermin. Veiledningen omfatter et skjema for risikoinformasjon, som skal brukes ved oppstart av behandling og ved behandlende leges årlig revurdering av topiramatbehandlingen.
  - En pasientveiledning som skal gis til alle fertile kvinner som bruker topiramat/fentermin,
  - Et pasientkort (vedlagt i ytteresken), som pasienten får hver gang legemidlet utleveres.

En advarselstekst om risiko for fosterskade er påført ytteresken til alle legemidler som inneholder topiramat/fentermin.

### **Oppfordring om å melde mistenkte bivirkninger**

Melding av mistenkte bivirkninger er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema:

[www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

**Firmaets kontaktinformasjon**

**Innehaver av  
markedsføringstillatelsen**

VIVUS BV

**Legemidlets navn**

Qsiva

**Kontaktinformasjon**

☎: 800 54 386

@: [bvmedaffairs@vivus.com](mailto:bvmedaffairs@vivus.com)

Med vennlig hilsen,

VIVUS BV



Santosh T. Varghese, MD

Managing Director B



Kristina M. Warga

Director A

## Referanser

- <sup>1</sup> **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.
- <sup>2</sup> **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.
- <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.