



27.9.2024

## Samsetningin topíramat/fentermín: Nýjar takmarkanir til að koma í veg fyrir útsetningu á meðgöngu

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Þetta bréf er sent í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun til að upplýsa um innleiðingu **áætlunar til að koma í veg fyrir þungun hjá konum sem nota lyf sem innihalda topíramat**. Bréfi varðandi lyf sem innihalda eingöngu topíramat hefur þegar verið dreift af hálfu annarra markaðsleyfishafa. Þetta bréf á eingöngu við um samsett lyf sem innihalda topíramat/fentermín.

### Samantekt

- **Topíramat getur valdið alvarlegri meðfæddri vansköpun og vaxtarskerðingu hjá fóstri þegar það er notað á meðgöngu. Nýlegar upplýsingar benda einnig til hugsanlegrar aukinnar hættu á taugaþroskaröskunum m.a. röskunum á einhverfurófi, greindarskerðingu eða ofvirkni með athyglisbresti (ADHD) eftir notkun topíramats á meðgöngu.**
- **Topíramat/fentermín samsett lyf til þyngdarstjórnunar má nú þegar ekki nota á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn.**
- **Meðferð hjá konum sem geta orðið þungaðar á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu í þyngdarstjórnun. Þörf á meðferð á að endurmeta a.m.k. árlega.**
- **Vegna hugsanlegrar milliverkunar á að ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að nota einnig sæðishindrandi getnaðarvörn.**
- **Endurmeta þarf topíramat/fentermín meðferð hjá konum sem geta orðið þungaðar til að staðfesta að áætlun til að koma í veg fyrir þungun sé fylgt.**

## Uppruni öryggisupplýsinga

Topiramát/fentermín samsett lyf eru ætluð sem:

- Viðbót við hitaeiningaskert mataræði og hreyfingu hjá fullorðnum sjúklingum með offitu (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), eða yfirþyngd (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) með þyngdartengda fylgikvilla svo sem háþrýsting, sykursýki af tegund 2 eða blóðfituröskun.

Gögn úr tveimur áhorfsrannsóknnum sem notuðust við lýðgrundaða gagnagrunna (1, 2), sem byggja að mestu á sömu gögnunum frá Norðurlöndunum benda til 2 til 3-falds meira algengis raskana á einhverfurófi, greindarskerðingar eða ofvirkni með athyglisbresti (ADHD) hjá tæplega 300 börnum mæðra sem eru með flogaveiki og voru útsett fyrir topiramati í móðurkviði, samanborið við börn mæðra með flogaveiki sem voru ekki útsett fyrir flogaveikilyfjum.

Þriðja áhorfsrannsóknin (3) frá Bandaríkjunum benti ekki til aukinnar samanlagðrar tíðni þessara niðurstaðna hjá 8 ára börnum í hópi u.þ.b. 1.000 barna sem útsett voru fyrir topiramati í móðurkviði vegna flogaveikimeðferðar móður samanborið við börn mæðra með flogaveiki sem voru ekki útsett fyrir flogaveikilyfjum.

Þegar er þekkt að topiramát getur valdið alvarlegri meðfæddri vansköpun og vaxtarskerðingu hjá fóstri þegar það er notað á meðgöngu:

- Hjá ungbörnum sem eru útsett fyrir topiramati í móðurkviði við einlyfjameðferð er u.þ.b. 3-falt meiri áhætta á alvarlegri meðfæddri vansköpun eins og klofinni vör/góm, neðanrás (hypospadias) og afbrigðileika í ýmsum kerfum líkamans miðað við samanburðarhóp sem ekki notaði flogaveikilyf. Greint hefur verið frá algerri áhættu alvarlegrar meðfæddrar vansköpunar eftir útsetningu fyrir topiramati á bilinu 4,3% (1,4% hjá samanburðarhópnum) og 9,5% (3% hjá samanburðarhópnum) (4).
- Upplýsingar úr gagnagrunni um einlyfjameðferð með topiramati á meðgöngu bentu til aukinnar tíðni lágrar fæðingarþyngdar (< 2.500 g) og léttbura (SGA (small for gestational age), skilgreint sem fæðingarþyngd undir 10. hundraðsmarki, leiðrétt samkvæmt meðgöngualdri, lagskipt eftir kyni). Samkvæmt upplýsingum úr NAAED (North American Antiepileptic Drug) gagnagrunni um notkun topiramats á meðgöngu var áhætta á SGA hjá börnum kvenna sem fá topiramát 18% samanborið við 5% hjá börnum kvenna sem eru ekki með flogaveiki og fá ekki flogaveikilyf (5).

Hjá konum sem geta orðið þungaðar og notkun topiramats/fentermíns er yfirstandandi á að endurmeta meðferðina til að staðfesta að áætlun til að koma í veg fyrir þungun sé fylgt (lýst hér á eftir).

## Lykilatriði í áætlun til að koma í veg fyrir þungun

Konur sem geta orðið þungaðar:

- Meðferð með topiramati/fentermíni á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu í þyngdarstjórnun.
- Íhuga á önnur meðferðarúrræði.
- Þörf á meðferð með topiramati hjá þessum hópum á að endurmeta a.m.k. árlega.

- Topíramat/fentermín má ekki nota við þyngdarstjórnun:
  - á meðgöngu,
  - hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn.
- Áður en meðferð hefst á að gera þungunarpróf.
- Sjúklingurinn verður að vera upplýstur að fullu og skilja hugsanlega hættu við notkun topíramats á meðgöngu. Þetta felur í sér þörf á sérfræðiráðgjöf ef þungun er fyrirhuguð og hafa á strax samband við sérfræðing ef þungun verður eða ef grunur er um þungun.
- Nota verður minnst eina örugga getnaðarvörn (t.d. lykkjuna) eða tvær gerðir getnaðarvarna sem bæta hvor aðra upp þ.m.t. sæðishindrandi getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 4 vikur eftir að meðferð lýkur. Konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun á að ráðleggja að nota einnig sæðishindrandi getnaðarvörn.
- Ef þungun er fyrirhuguð á að hætta meðferð með topíramati/fentermíni.
- Ef kona sem fær meðferð með topíramati/fentermíni til þyngdarstjórnunar verður þunguð á tafarlaust að stöðva meðferðina. Vísa á konunni til sérfræðings fyrir náð eftirlit og ráðgjöf á meðgöngu.

## Fræðsluefni

Til þess að hjálpa heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum að koma í veg fyrir útsetningu fyrir topíramati á meðgöngu og fyrir upplýsingar um áhættu vegna notkunar topíramats á meðgöngu verður fræðsluefni innleitt sem inniheldur m.a.:

- leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota topíramat/fentermín þ.m.t. eyðublað fyrir áhættuvitund sem meðferðarlæknirinn á að nota við upphaf meðferðar og við árlega endurskoðun á meðferð með topíramati,
- leiðbeiningar fyrir sjúkling sem á að afhenda öllum konum sem geta orðið þungaðar sem nota topíramat/fentermín,
- sjúklingakort (sem fylgir lyfjapakkingunni), þannig að sjúklingurinn fær það við hverja afgreiðslu lyfsins.

Varnaðarorðum um áhættu á vansköpun verður bætt við á ytri umbúðir allra lyfja sem innihalda topíramat/fentermín.

## Tilkynning aukaverkana

Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar: [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is) eða í gegnum eyðublað (Tilkynning um aukaverkun) sem er að finna í Sögu.

## Samskiptaupplýsingar

Markaðsleyfishafi	Heiti lyfs	Símanúmer/ Tölvupóstfang
Vivus BV	Qsiva	Þ: 540-8023 @: icepharma@icepharma.is

**Viðtakendur bréfsins eru efnaskipta- og innkirtlalæknar, heimilislæknar og sérfræðingar í heilsugæslulækningum. Viðtakendur eru hvattir til að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um efni bréfsins eftir því sem við á.**

## Heimildir

<sup>1</sup>**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.

<sup>2</sup>**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.

<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.

***Í samræmi við gildandi persónuverndarlög vill fyrirtækið upplýsa um eftirfarandi varðandi meðferð persónuupplýsinga í tengslum við dreifingu öryggisupplýsinga:***

*Icepharma ber ríka upplýsingaskyldu gagnvart heilbrigðisstarfsmönnum og almenningi, m.a. til að tryggja rétta notkun lyfja og lækningatækja og til að vekja athygli á nýjungum. Þannig að Icepharma geti uppfyllt slíkar skyldur kann fyrirtækinu að vera nauðsynlegt að safna og nota samskiptaupplýsingar um einstaklinga (s.s. nafn, netfang, upplýsingar um vinnustað o.fl.). Öll vinnsla persónuupplýsinga í starfsemi Icepharma byggir á heimild í lögum nr. 90/2018 um persónuvernd og vinnslu persónuupplýsinga og fer fram í samræmi við meginreglur laga um persónuvernd.*

*Nánari upplýsingar um meðhöndlun persónuupplýsinga í tengslum við dreifingu öryggisupplýsinga og réttindi einstaklinga má finna á vef Icepharma: [www.icepharma.is/personuverndarstefna](http://www.icepharma.is/personuverndarstefna). Frekari fyrirspurnum má beina til persónuverndarfulltrúa Icepharma á netfangið: [personuvernd@icepharma.is](mailto:personuvernd@icepharma.is).*