



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. října 2023  
EMA/455917/2023

## Nová opatření k zamezení expozici topiramátu v těhotenství

### Další omezení používání, zavedení programu prevence početí

Dne 11. října 2023 schválila skupina CMDh<sup>1</sup> nová opatření, která v září doporučil bezpečnostní výbor agentury EMA (výbor PRAC), aby se zabránilo expozici dětí v děloze léčivým přípravkům obsahujícím topiramát, protože tato látka může po expozici během těhotenství zvyšovat riziko neurovývojových poruch. Je již známo, že topiramát podávaný během těhotenství způsobuje závažné vrozené vady.

Léčivé přípravky obsahující topiramát se v Evropské unii (EU) používají k léčbě epilepsie a k prevenci migrény. V některých zemích EU se tyto léčivé přípravky používají také v kombinaci s fenterminem ke snížení tělesné hmotnosti. V současné době se topiramát nesmí používat k prevenci migrény ani ke kontrole tělesné hmotnosti během těhotenství a pacientky, které mohou otěhotnět, musí při užívání topiramátu používat účinnou antikoncepci.

Pacientky užívající topiramát k léčbě epilepsie by jej neměly užívat během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná léčba.

Skupina CMDh rovněž souhlasila s dodatečnými opatřeními v podobě programu prevence početí, aby se zabránilo expozici dětí v děloze topiramátu. V rámci těchto opatření budou všechny ženy nebo dívky, které mohou otěhotnět, informovány o rizicích užívání topiramátu během těhotenství a o nutnosti vyhnout se otěhotnění během užívání topiramátu.

Zdravotničtí pracovníci by měli zajistit, aby všechny pacientky, které mohou otěhotnět, byly plně informovány o rizicích užívání topiramátu během těhotenství. Měly by být zváženy alternativní možnosti léčby a potřeba léčby topiramátem by měla být přehodnocena nejméně jednou ročně.

Informace o přípravku budou u léčivých přípravků obsahujících topiramát aktualizovány, aby byla více zdůrazněna rizika a opatření, která je třeba přijmout. Pacientkám a zdravotnickým pracovníkům budou poskytnuty edukační materiály týkající se rizik užívání topiramátu během těhotenství a pacientky obdrží ke každému balení léčivého přípravku kartu pacientky. Na vnější obal léčivého přípravku bude rovněž doplněno viditelné upozornění.

---

<sup>1</sup>Skupina CMDh je regulační orgán pro léčivé přípravky, který zastupuje členské státy Evropské unie, Island, Lichtenštejnsko a Norsko.

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Tato opatření vycházejí z přezkumu dostupných údajů, který provedl výbor PRAC, včetně tří nedávných observačních studií<sup>2,3,4</sup>. Ze dvou z těchto studií, v nichž byly použity převážně stejné soubory dat, vyplývá, že u dětí narozených matkám s epilepsií, které byly v děloze vystaveny topiramátu, může být dvakrát až třikrát vyšší riziko neurovývojových poruch, zejména poruch autistického spektra, mentálního postižení nebo poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), než u dětí narozených matkám s epilepsií, které antiepileptika neužívají. Třetí studie neprokázala u dětí narozených matkám vystaveným topiramátu během těhotenství zvýšené riziko těchto následků ve srovnání s dětmi narozenými ženám s epilepsií, které antiepileptika neužívají.

Výbor PRAC ve svém přezkumu potvrdil známé zvýšené riziko vrozených vad a omezení růstu nenarozených dětí, pokud je matkám během těhotenství podáván topiramát. Vrozené vady se vyskytnou u 4 až 9 dětí ze 100 dětí narozených ženám, které během těhotenství užívaly topiramát, ve srovnání s 1 až 3 dětmi ze 100 dětí narozených ženám, které jej neužívají. Dále bylo zjištěno, že přibližně 18 dětí ze 100 bylo při narození menších a vážilo méně, než se očekávalo, pokud matky během těhotenství užívaly topiramát, ve srovnání s 5 dětmi ze 100 dětí narozených matkám bez epilepsie, které antiepileptika neužívaly.

Výbor PRAC během přezkumu konzultoval také skupinu odborníků, zástupců pacientů a specialistů.

Společnosti, které topiramát uvádějí na trh, musí provést studii o používání tohoto léčiva a průzkumy mezi zdravotnickými pracovníky a pacienty, aby posoudily účinnost nových opatření.

Po přijetí doporučení výboru PRAC skupinou CMDh budou tato opatření nyní zavedena ve všech členských státech, ve kterých jsou léčivé přípravky obsahující topiramát registrovány.

---

## Informace pro pacientky

- Expozice topiramátu v děloze může u dětí způsobit vrozené vady a vystavení novorozenci mohou být po narození menší a vážit méně, než se očekávalo. Expozice topiramátu v děloze může také zvýšit riziko problémů s vývojem funkcí mozku, jako jsou poruchy autistického spektra, mentální postižení nebo porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).
- Pokud jste těhotná nebo můžete otěhotnět, existují důležitá omezení týkající se užívání topiramátu:
  - Pokud jste těhotná, nesmíte topiramát užívat k prevenci migrény ani ke kontrole tělesné hmotnosti. Pokud můžete otěhotnět, nesmíte topiramát k této léčbě užívat, pokud nepoužíváte vysoce účinnou antikoncepci.
  - Pokud máte epilepsii a jste těhotná, nesmíte topiramát užívat, jestliže existuje jiná léčba, která by Vám poskytla dostatečnou kontrolu epileptických záchvatů.
  - Pokud máte epilepsii a můžete otěhotnět, nesmíte topiramát užívat, jestliže nepoužíváte vysoce účinnou antikoncepci. Pokud plánujete otěhotnět a topiramát je jedinou léčbou, která Vám poskytuje dostatečnou kontrolu epileptických záchvatů, měla byste se poradit se svým

---

<sup>2</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.* 2022 Jul 1;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

<sup>3</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.* 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

<sup>4</sup> Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. 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.

lékařem, který Vám poskytne informace o rizicích užívání topiramátu během těhotenství a o rizicích záchvatů během těhotenství.

- Pokud jste pacientka, která může otěhotnět, lékař Vás bude informovat o rizicích užívání topiramátu během těhotenství. Učiní tak před zahájením užívání topiramátu a nejméně jednou ročně v průběhu léčby.
- Pokud můžete otěhotnět, měla byste během užívání topiramátu vždy používat účinnou antikoncepci. Poradte se se svým lékařem, která antikoncepční metoda během užívání topiramátu je pro vás vhodná.
- Obráťte se na svého lékaře, pokud plánujete otěhotnět. Nepřestávejte používat účinnou antikoncepci, dokud se svým lékařem neproberete alternativní léčbu. Pokud užíváte topiramát na epilepsii, nepřestávejte léčivý přípravek užívat bez porady s lékařem, protože by to mohlo poškodit Vás nebo Vaše nenarozené dítě.
- Informujte neprodleně svého lékaře, jestliže otěhotníte nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná.
- Máte-li jakékoli otázky nebo obavy, poradte se se svým lékařem.

### **Informace pro zdravotnické pracovníky**

- Je již dobře známo, že topiramát může při užívání během těhotenství způsobit závažné vrozené vady a omezení růstu plodu. Z nejnovějších údajů rovněž vyplývá možné zvýšené riziko neurovývojových poruch po užívání topiramátu během těhotenství.
- Při prevenci migrény a při kontrole tělesné hmotnosti je topiramát během těhotenství kontraindikován. Topiramát se musí vysadit, pokud pacientka otěhotní nebo plánuje otěhotnět. Pacientky ve fertilním věku musí během léčby topiramátem a alespoň čtyři týdny po jejím ukončení používat vysoce účinnou antikoncepci.
- Při léčbě epilepsie je topiramát během těhotenství kontraindikován, pokud existuje vhodná léčebná alternativa. Topiramát je rovněž kontraindikován u žen s epilepsií ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci. Jediná výjimka platí pro ženy, pro které neexistuje vhodná alternativa, ale které plánují otěhotnět a jsou plně informovány o rizicích užívání topiramátu během těhotenství.
- Bez ohledu na indikaci by měl být topiramát používán u žen ve fertilním věku pouze v případě, že jsou splněny tyto podmínky programu prevence početí:
  - těhotenský test před zahájením léčby,
  - konzultace o rizicích léčby topiramátem a nutnosti vysoce účinné antikoncepce po celou dobu léčby,
  - přezkoumání probíhající léčby alespoň jednou ročně vyplněním formuláře o povědomí o rizicích. Aby se potvrdilo, že byla přijata vhodná opatření, projdou pacientky a předepisující lékaři tento formulář na začátku léčby a při každém ročním přezkoumání a v případě, že pacientka plánuje otěhotnět nebo otěhotněla. Je třeba zajistit, aby pacientka byla plně informována a aby porozuměla rizikům a opatřením, která je třeba přijmout.
- Léčba topiramátem u pacientek ve fertilním věku by měla být zahájena a kontrolována lékařem se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo migrény. Léčbu topiramátem/fenterminem by měl vést lékař

se zkušenostmi s kontrolou tělesné hmotnosti. Měly by být zváženy alternativní možnosti léčby a potřeba léčby by měla být spolu s pacientkou přehodnocena nejméně jednou ročně. Probíhající léčba by měla být znovu posouzena, aby se potvrdilo, že byla přijata výše uvedená opatření.

Zdravotnickým pracovníkům, kteří tento léčivý přípravek předepisují, vydávají nebo podávají, bude včas zaslán informační dopis. Tento dopis bude rovněž zveřejněn na [vyhrazené stránce](#) na internetových stránkách agentury EMA.

### **Další informace o léčivém přípravku**

Topiramát se užívá samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky k prevenci epileptických záchvatů. Používá se také k prevenci migrény a v některých zemích EU ke snižování tělesné hmotnosti ve fixní kombinaci s fenterminem.

Topiramát je v EU dostupný pod různými obchodními názvy, včetně Topamax, Topimax, Epitamax a několika generických léčivých přípravků. V některých zemích EU je topiramát dostupný v kombinaci s fenterminem pod názvem Qsiva.

### **Další informace o přezkumu**

Přezkum topiramátu byl zahájen na žádost francouzské agentury pro léčivé přípravky podle [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#). Tento přezkum souvisí s přezkumem bezpečnostního signálu, který byl zahájen v [červenci 2022](#) a ukončen v září 2022.

Přezkum provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), výbor zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků, který vydal soubor doporučení. Vzhledem k tomu, že všechny léčivé přípravky obsahující topiramát jsou registrovány na vnitrostátní úrovni, byla doporučení výboru PRAC zaslána koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh). Skupina CMDh je orgán zastupující členské státy EU a rovněž Island, Lichtenštejnsko a Norsko. Zodpovídá za zajištění harmonizovaných bezpečnostních norem pro léčivé přípravky schválené vnitrostátními postupy v celé EU.

Jelikož stanovisko skupiny CMDh bylo přijato na základě konsenzu, bude přímo provedeno členskými státy, v nichž jsou tyto léčivé přípravky registrovány.