



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. oktober 2023
EMA/455917/2023

Nye foranstaltninger til at undgå eksponering for topiramat under graviditeten

Yderligere begrænsninger i anvendelsen; iværksættelse af et graviditetsforebyggelsesprogram

Den 11. oktober 2023¹ godkendte CMDh nye foranstaltninger, som EMA's sikkerhedsudvalg (PRAC) anbefalede i september til at undgå, at børn eksponeres for lægemidler indeholdende topiramat i livmoderen, fordi lægemidlet kan øge risikoen for neuroudviklingsmæssige problemer efter eksponering under graviditeten. Topiramat vides allerede at forårsage alvorlige fødselsdefekter, hvis det anvendes under graviditet.

Lægemidler, der indeholder topiramat, anvendes i EU til behandling af epilepsi og forebyggelse af migræne. I nogle EU-lande anvendes lægemidlet også i kombination med phentermin til vægtreduktion. På nuværende tidspunkt må topiramat ikke anvendes til forebyggelse af migræne eller regulering af kropsvægt under graviditet, og patienter, der kan blive gravide, skal anvende effektiv prævention, når de bruger topiramat.

Til patienter, der anvender topiramat til behandling af epilepsi, bør lægemidlet ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes nogen anden egnet behandling.

CMDh har desuden vedtaget supplerende foranstaltninger i form af et graviditetsforebyggelsesprogram for at undgå, at børn eksponeres for topiramat i livmoderen. Med disse foranstaltninger vil enhver kvinde eller pige, der kan få børn, blive informeret om risiciene ved at tage topiramat under graviditet og nødvendigheden af at undgå at blive gravid, mens de tager topiramat.

Sundhedspersoner bør sikre, at alle patienter, der kan blive gravide, har fuldt kendskab til risiciene ved at tage topiramat under graviditet. Alternative behandlingsmuligheder bør overvejes, og behovet for behandling med topiramat bør revurderes mindst en gang om året.

Produktinformationen for lægemidler, der indeholder topiramat, vil blive opdateret for yderligere at fremhæve risiciene og de foranstaltninger, der skal træffes. Patienter og sundhedspersoner vil få udleveret oplysningsmateriale om risiciene ved at anvende topiramat under graviditet, og patienten vil få udleveret et patientkort sammen med hver lægemiddelpakning. Der vil også blive tilføjet en synlig advarsel på lægemidlets ydre emballage.

¹ CMDh er et lægemiddelreguleringsorgan, der repræsenterer EU's medlemsstater, Island, Liechtenstein og Norge.

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

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

An agency of the European Union



Disse foranstaltninger følger efter PRAC's gennemgang af de foreliggende data, herunder tre nylige observationsstudier^{2,3,4}. To af disse studier, som anvendte stort set de samme datasæt, tyder på, at børn, der er født af mødre med epilepsi, og som er blevet eksponeret for topiramater i livmoderen, kan have en to til tre gange større risiko for neuroudviklingsforstyrrelser, navnlig autismespektrumforstyrrelser, udviklingshandicap eller forstyrrelser af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet (ADHD), sammenlignet med børn født af mødre med epilepsi, der ikke tager epilepsilægemidler. Det tredje studie viste ikke en øget risiko for disse resultater hos børn født af mødre, der havde været eksponeret for topiramater under graviditeten, sammenlignet med børn født af kvinder med epilepsi, der ikke tog epilepsilægemidler.

I sin gennemgang bekræftede PRAC den kendte øgede risiko for fødselsdefekter og nedsat vækst hos det ufødte barn, når moderen får topiramater under graviditeten. Fødselsdefekter vil forekomme hos 4-9 ud af 100 børn, som fødes af kvinder, der tager topiramater under graviditeten, sammenlignet med 1-3 ud af 100 børn, der fødes af kvinder, der ikke tager en sådan behandling. Desuden var ca. 18 ud af 100 børn mindre og vejede mindre end forventet ved fødslen, når moderen havde taget topiramater under graviditeten, sammenlignet med 5 ud af 100 børn, der blev født af mødre uden epilepsi, og som ikke fik epilepsilægemidler.

Under gennemgangen rådførte PRAC sig desuden med en gruppe eksperter, patientrepræsentanter og specialister.

De virksomheder, der markedsfører topiramater, skal gennemføre et lægemiddelanvendelsesstudie og spørgeundersøgelser blandt sundhedspersoner og patienter for at vurdere virkningen af de nye foranstaltninger.

Efter CMDh's vedtagelse af PRAC's anbefalinger vil disse foranstaltninger nu blive gennemført i alle de medlemsstater, hvor lægemidler indeholdende topiramater er godkendt.

Information til patienter

- Eksponering for topiramater i livmoderen kan forårsage fødselsdefekter hos børn, og eksponerede nyfødte kan være mindre og veje mindre end forventet ved fødslen. Eksponering for topiramater i livmoderen kan også øge risikoen for problemer med udviklingen af hjernefunktionen, såsom autismespektrumforstyrrelser, udviklingshandicap eller forstyrrelser af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet (ADHD).
- Hvis du er gravid eller kan blive gravid, er der vigtige begrænsninger i brugen af topiramater:
 - Du må ikke bruge topiramater til at forebygge migræner eller regulere din kropsvægt, hvis du er gravid. Hvis du kan blive gravid, må du ikke bruge topiramater til disse formål, medmindre du bruger meget effektiv prævention.

² Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. "Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability". *JAMA Neurol.* 1. juli 2022; 79 (7): 672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

³ Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. "Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders". *JAMA Neurol.* 1. juni 2023; 80 (6): 568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

⁴ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. "Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children". I: ABSTRACTS of ICPE 2022, den 38. internationale konference om farmakoepidemiologi og terapeutisk risikostyring (ICPE), København, 26.-28. august 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

- Hvis du har epilepsi, må du ikke anvende topiramat, mens du er gravid, medmindre ingen andre behandlinger kan regulere dine anfald tilstrækkeligt.
- Hvis du har epilepsi og kan blive gravid, må du ikke anvende topiramat, medmindre du bruger meget effektiv prævention. Hvis du planlægger at blive gravid, og topiramat er den eneste behandling, der kan regulere dine anfald tilstrækkeligt, bør du tale med lægen, som vil give dig information om risiciene ved at tage topiramat under graviditeten og om risikoen ved anfald under graviditeten.
- Hvis du er en patient, der kan blive gravid, vil lægen give dig information, så du forstår risiciene ved at tage topiramat under graviditet. Dette gøres, før du begynder at tage topiramat og mindst én gang om året under behandlingen.
- Hvis du kan blive gravid, bør du altid anvende effektiv prævention, mens du tager topiramat. Tal med lægen om, hvilket præventionsmiddel der er det rigtige for dig, mens du tager topiramat.
- Tal med lægen, hvis du planlægger at blive gravid. Stop ikke med at bruge effektiv prævention, før du har talt med lægen om en alternativ behandling. Hvis du tager topiramat for epilepsi, skal du ikke stoppe med at tage lægemidlet uden at rådføre dig med lægen først, da dette kan skade dig eller dit ufødte barn.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid eller tror, at du er gravid.
- Tal med lægen, hvis du har spørgsmål eller er bekymret.

Information til sundhedspersoner

- Det er allerede velkendt, at topiramat kan medføre alvorlige medfødte misdannelser og nedsat fostervækst, når det anvendes under graviditet. Nye data tyder også på en muligvis øget risiko for neuroudviklingsmæssige forstyrrelser efter anvendelse af topiramat under graviditet.
- Til forebyggelse af migræne og som behandling til vægtstyring er topiramat kontraindiceret under graviditet. Behandlingen med topiramat skal stoppes, hvis patienten bliver gravid eller planlægger at blive gravid. Patienter, der kan blive gravide, bør anvende højeffektiv prævention under behandlingen og i mindst 4 uger efter, at behandlingen med topiramat er ophørt.
- Ved behandling af epilepsi er topiramat kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke er noget egnet behandlingsalternativ. Topiramat er også kontraindiceret hos kvinder med epilepsi, der kan blive gravide, og som ikke anvender højeffektiv prævention. Den eneste undtagelse er kvinder, for hvem der ikke findes noget egnet alternativ, men som planlægger at blive gravide, og som er blevet fuldt informeret om risiciene ved at tage topiramat under graviditet.
- Uanset indikation bør topiramat kun anvendes hos kvinder, der kan blive gravide, hvis følgende betingelser i graviditetsforebyggelsesprogrammet er opfyldt:
 - graviditetstest før behandlingen påbegyndes
 - rådgivning om risiciene ved behandling med topiramat og behovet for at bruge højeffektiv prævention under hele behandlingen
 - vurdering af den igangværende behandling mindst én gang om året ved udfyldelse af en risikoinformationsformular.
 For at bekræfte, at der er truffet passende foranstaltninger, skal patienter og ordinerende læger gennemgå denne formular, når behandlingen påbegyndes og ved hver årlig vurdering,

samt hvis patienten planlægger at blive gravid eller er blevet gravid. Det bør sikres, at patienten er fuldt informeret og har forstået risiciene, og hvilke foranstaltninger der skal træffes.

- Behandling med topiramat hos patienter, der kan blive gravide, bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring inden for behandling af epilepsi eller migræne. Behandling med topiramat/phentermin bør håndteres af en læge med erfaring inden for vægtstyring. Alternative behandlingsmuligheder bør overvejes, og behovet for behandling bør vurderes sammen med patienten mindst en gang om året. Den igangværende behandling bør revurderes for at bekræfte, at de ovennævnte foranstaltninger er blevet truffet.

Der vil blive sendt et brev direkte adresseret til sundhedspersoner (DHPC), som ordinerer, udleverer eller administrerer lægemidlet. Brevet vil også blive offentliggjort på en [særlig side](#) på EMA's websted.

Yderligere oplysninger om lægemidlet

Topiramat anvendes alene eller sammen med andre lægemidler til at forebygge epilepsianfald. Lægemidlet anvendes også til at forebygge migræne og i nogle EU-lande til vægtreduktion i en fastdosiskombination med phentermin.

Topiramat fås i EU under forskellige handelsnavne, herunder Topamax, Topimax, Epitomax og en række generiske lægemidler. I nogle EU-lande fås topiramat i kombination med phentermin som Qsiva.

Yderligere oplysninger om proceduren

Gennemgangen af topiramat blev indledt på anmodning af den franske lægemiddelstyrelse i henhold til [artikel 31 i direktiv 2001/83/EF](#). Dette er forbundet med en gennemgang af sikkerhedssignaler, der begyndte i [juli 2022](#) og sluttede i september 2022.

Gennemgangen blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) – det ansvarlige udvalg for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker – som har fremsat et sæt anbefalinger. Da alle lægemidler, der indeholder topiramat, er godkendt nationalt, blev PRAC's anbefalinger sendt til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh). CMDh er et organ, der repræsenterer EU's medlemsstater samt Island, Liechtenstein og Norge. Det har ansvar for harmonisering af sikkerhedsstandarderne for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer i EU.

Da CMDh's udtalelse er vedtaget enstemmigt, vil foranstaltningerne blive gennemført direkte af de medlemsstater, hvor disse lægemidler er godkendt.