



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 ta' Ottubru 2023
EMA/455917/2023

Miżuri godda biex jiġi evitat l-esponiment għal topiramate fit-tqala

Aktar restrizzjonijiet fuq l-użu; programm ta' prevenzjoni tat-tqala li għandu jiġi implimentat

Fil-11 ta' Ottubru 2023, is-CMDh¹ approva miżuri godda rakkomandati mill-kumitat tas-sikurezza tal-EMA (PRAC) f'Settembru biex jiġi evitat l-esponiment tat-tfal għal mediċini li fihom topiramate fil-ġuf, minħabba li l-mediċina tista' żżid ir-riskju ta' problemi fl-iżvilupp newroloġiku wara esponiment matul it-tqala. Topiramate huwa diġà magħruf li jikkawża difetti serji fit-twelid meta jintuża matul it-tqala.

Il-mediċini-li fihom topiramate jintużaw fl-Unjoni Ewropea (UE) għat-trattament tal-epilessija u l-prevenzjoni tal-emigranja. F'xi pajjiżi tal-UE, il-mediċina tintuża wkoll f'kombinazzjoni ma' phentermine għat-tnaqqis tal-piż. Fil-preżent, topiramate m'għandux jintuża biex jipprevjeni l-emigranja jew jimmaniġġja l-piż tal-ġisem waqt it-tqala u l-pazjenti li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontroll effettiv tat-twelid meta jużaw topiramate.

Għal pazjenti li jużaw topiramate għat-trattament tal-epilessija, il-mediċina ma għandhiex tintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm trattament xieraq iehor disponibbli.

Is-CMDh qabel ukoll ma' miżuri addizzjonali, fil-forma ta' programm għall-prevenzjoni tat-tqala, biex jiġi evitat l-esponiment tat-tfal għal topiramate fil-ġuf. Dawn il-miżuri se jinfurmaw lil kwalunkwe mara jew tifla li jista' jkollha tfal dwar ir-riskji li tiegħu topiramate waqt it-tqala u l-htieġa li tevita milli toħroġ tqala waqt li tkun qed tiegħu topiramate.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiżguraw li l-pazjenti kollha li jistgħu joħorġu tqal ikunu konxji bis-sħiħ dwar ir-riskji li jieħdu topiramate waqt it-tqala. Jenhtieġ li jiġu kkunsidrati għażliet ta' trattament alternattivi u l-htieġa għal trattament b'topiramate jenhtieġ li tiġi vvalutata mill-ġdid mill-inqas darba fis-sena.

L-informazzjoni dwar il-prodott għall-mediċini li fihom topiramate se tiġi aġġornata biex tkompli tenfasizza r-riskji u l-miżuri li għandhom jittieħdu. Il-pazjenti u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa se jiġu pprovdu b'materjal edukattiv dwar ir-riskji tal-użu ta' topiramate matul it-tqala, u se tiġi pprovdata kard tal-pazjenti lill-pazjent b'kull pakkett ta' mediċina. Se tiżdied ukoll twissija viżibbli mal-imballaġġ ta' barra tal-mediċina.

¹Is-CMDh huwa korp regolatorju tal-mediċini li jirrapprezenta lill-Istati Membri tal-Unjoni Ewropea (UE), lill-Iżlanda, lill-Liechtenstein u lin-Norveġja.



Dawn il-miżuri jsegwu rieżami tad-*data* disponibbli mill-PRAC, inklużi tliet studji ta' osservazzjoni reċenti^{2,3,4}. Tnejn minn dawn l-istudji, li fil-biċċa l-kbira użaw l-istess settijiet tad-*data*, jissuġġerixxu li t-tfal li twieldu minn ommijiet bl-epilessija u li kienu esposti għal topiramate fil-ġuf jista' jkollhom riskju ogħla minn darbejn sa tliet darbiet ta' disturbi fl-iżvilupp newroloġiku, b'mod partikolari disturbi fl-ispettru tal-awtiżmu, diżabilità intellettuali jew disturb ta' iperattività b'nuqqas ta' attenzjoni (ADHD), meta mqabbel ma' tfal li twieldu minn ommijiet bl-epilessija li ma' ħadux medikazzjoni antiepilettika. It-tielet studju ma wariet zieda fir-riskju ta' dawn ir-riżultati fi tfal imwiela minn ommijiet esposti għal topiramate fit-tqala, meta mqabbla ma' tfal imwiela minn nisa bl-epilessija li ma kinux qed jieħdu mediċini antiepilettici.

Fir-riżami tiegħu, il-PRAC ikkonferma r-riskju miżjud magħruf ta' difetti fit-twelid u tnaqqis fit-*tkabbir* tat-tarbija fil-ġuf meta l-ommijiet jirċievu topiramate waqt it-tqala. Id-difetti fit-twelid ser iseħħu f'4 sa 9 minn kull 100 tifel u tifla li twieldu minn nisa li jieħdu topiramate matul it-tqala, meta mqabbel ma' 1 sa 3 minn kull 100 tifel u tifla li twieldu minn nisa li ma jiddux tali *trattament*. Barra minn hekk, madwar 18 minn kull 100 tifel u tifla kienu iżgħar u ntiżnu inqas milli mistenni fit-twelid meta l-ommijiet kienu ħadu topiramate matul it-tqala, meta mqabbla ma' 5 minn kull 100 tifel u tifla li twieldu minn ommijiet mingħajr epilessija u li ma kinux qed jieħdu medikazzjoni antiepilettika.

Matul ir-riżami, il-PRAC ikkonsulta wkoll grupp ta' esperti, rappreżentanti tal-pazjenti u speċjalisti.

Il-kumpaniji li jikkummerċjalizzaw topiramate għandhom iwettqu studju dwar l-użu tal-mediċini u sħarriġiet tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa u tal-pazjenti biex jivvalutaw l-effettività tal-miżuri l-godda.

Wara l-adozzjoni tar-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC mis-CMDh, dawn il-miżuri issa se jiġu implimentati fl-Istati Membri kollha fejn huma awtorizzati mediċini li fihom topiramate.

Informazzjoni għall-pazjenti

- L-esponiment għal topiramate fil-ġuf jista' jikkawża difetti fit-twelid fit-tfal, u trabi tat-twelid esposti jistgħu jkunu iżgħar u jiżnu inqas milli mistenni fit-twelid. L-esponiment għal topiramate fil-ġuf jista' jżid ukoll ir-riskju ta' problemi fl-iżvilupp tal-funzjoni tal-moħħ, bħal disturbi fl-ispettru tal-awtiżmu, diżabilità intellettuali jew disturb ta' nuqqas ta' attenzjoni u iperattività (ADHD).
- Jekk inti tqila jew tista' toħroġ tqila, hemm restrizzjonijiet importanti fuq l-użu ta' topiramate:
 - m'għandekx tuża topiramate biex tipprevjeni l-emigranja jew timmaniġġja l-piż tal-ġisem tiegħek jekk inti tqila. Jekk tista' toħroġ tqila, m'għandekx tuża topiramate għal dawn il-kundizzjonijiet sakemm ma tkunx qed tuża kontroll tat-twelid effettiv ħafna.
 - jekk għandek epilessija, m'għandekx tuża topiramate jekk tkun tqila sakemm ma jkunx hemm *trattamenti oħra* li jagħtuk biżżejjed kontroll fuq *attakki* ta' puplesija.
 - jekk għandek epilessija u tista' toħroġ tqila, m'għandekx tuża topiramate sakemm ma tkunx qed tuża kontroll effettiv ħafna tat-twelid. Jekk qed tippjana li toħroġ tqila u topiramate huwa

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.* 2022 Jul 1;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.* 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

⁴Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, *et al.* Topiramate Waqt it-Tqala u r-Riskju ta' Disturbi fl-Iżvilupp Newroloġiku fit-Tfal. F': ASTRATTI tal-ICPE 2022, it-38 Konferenza Internazzjonali dwar il-Farmakoepidemjoloġija u l-Gestjoni tar-Riskju Terapewtiku (ICPE), Copenhagen, id-Danimarka, 26–28 ta' Awwissu, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2: 3–678, astratt 47

L-uniku trattament li jagħtik biżżejjed kontroll għall-attakki epilettici, għandek tkellem lit-tabib tiegħek, li se jagħtik informazzjoni dwar ir-riskji tat-teħid ta' topiramate waqt it-tqala u dwar ir-riskji ta' attakki epilettici waqt it-tqala.

- Jekk inti pazjenta li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek ser jagħtik informazzjoni sabiex inti tifhem ir-riskji li tieħu topiramate matul it-tqala. Dan se jsir qabel ma tibda tieħu topiramate u mill-inqas darba fis-sena matul it-trattament.
- Jekk tista' toħroġ tqila, għandek dejjem tuża metodu effettiv ta' kontroll tat-twelid waqt li tkun qed tieħu topiramate. Kellem lit-tabib tiegħek dwar liema metodu kontraċettiv huwa tajjeb għalik waqt li tkun qed tieħu topiramate.
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila. Tiqafx tuża kontroll effettiv tat-twelid sakemm ma tkunx iddiskutejt trattament alternattiv mat-tabib tiegħek. Jekk qed tieħu topiramate għall-epilessija, tiqafx tieħu l-medicina mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek peress li dan jista' jikkawża ħsara lilek jew lit-tarbija li għadha ma twelditx.
- Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.
- Jekk għandek xi mistoqsijiet jew tħassib, għandek tiddiskutihom mat-tabib tiegħek.

Informazzjoni għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa

- Huwa digà magħruf sew li topiramate jista' jikkawża malformazzjonijiet kongenitali kbar u restrizzjoni tat-tkabbir tal-fetu meta jintuża waqt it-tqala. *Data* riċenti tissuġġerixxi wkoll riskju possibbilment akbar ta' disturbi fl-iżvilupp newroloġiku wara l-użu ta' topiramate waqt it-tqala.
- Fil-prevenzjoni tal-emigranja u bħala trattament għall-ġestjoni tal-piż, topiramate huwa kontraindikant matul it-tqala. Topiramate għandu jitwaqqaf jekk il-pazjenta toħroġ tqila jew tkun qed tippjana għal tarbija. Pazjenti li jistgħu joħroġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament b'topiramate.
- Fit-trattament tal-epilessija, topiramate huwa kontraindikant waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm alternattiva xierqa għat-trattament. Topiramate huwa kontraindikant ukoll f'nisa b'potenzjal li jista' jkollhom it-tfal bl-epilessija li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva ħafna. L-unika eċċezzjoni hija mara li għaliha m'hemmx alternattiva xierqa iżda li qed tippjana tqala u li ġiet infurmata bis-sħiħ dwar ir-riskji tat-teħid ta' topiramate waqt it-tqala.
- Irrispettivament mill-indikazzjoni, topiramate għandu jintuża f'nisa li jista' jkollhom it-tfal biss meta jiġu ssodisfati l-kundizzjonijiet li ġejjin tal-programm għall-prevenzjoni tat-tqala:
 - test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament;
 - konsulenza dwar ir-riskji ta' trattament b'topiramate u l-ħtieġa ta' kontraċezzjoni effettiva ħafna matul it-trattament;
 - rieżami tat-trattament kontinwu mill-inqas darba fis-sena permezz tat-tlestija ta' formola ta' għarfien dwar ir-riskju.
Biex jiġi kkonfermat li ttieħdu l-miżuri xierqa, il-pazjenti u dawk li jippreskrivu se jgħaddu minn din il-formola fil-bidu tat-trattament u f'kull rieżami annwali u jekk il-pazjent ikun qed jippjana tqala jew ikun inqabad tqila. Għandu jiġi żgurat li l-pazjent ikun infurmat b'mod sħiħ u jkun fehem ir-riskji u l-miżuri li għandhom jittieħdu.

- It-trattament b'topiramate ta' pazjenti li jistgħu joħorġu tqal għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni tal-epilessija jew tal-emigranja. It-trattament b'topiramate/phentermine għandu jiġi mmaniġġjat minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni tal-piż. Għandhom jiġu kkunsidrati għażliet terapewtiċi alternattivi u l-ħtieġa għal trattament għandha tiġi vvalutata mill-ġdid flimkien mal-pazjent mill-inqas darba fis-sena. It-trattament kontinwu għandu jiġi evalwat mill-ġdid biex jiġi kkonfermat li ttiehdu l-miżuri deskritti hawn fuq.

Komunikazzjoni diretta tal-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa (DHPC) se tintbagħat fi żmien debitu lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jippreskrivu, jgassmu jew jagħtu l-medicina. Id-DHPC se tiġi ppubblikata wkoll fuq [paġna ddedikata](#) fuq is-sit web tal-EMA.

Aktar dwar il-medicina

Topiramate jintuza waħdu jew flimkien ma' medicini oħra biex jipprevjeni attakki epilettiċi. Il-medicina tintuza wkoll għall-prevenzjoni ta' uġiġh ta' ras tal-emigranja u, f'xi pajjiżi tal-UE, għal tnaqqis fil-piż f'kombinazzjoni ta' doża fissa ma' phentermine.

Topiramate huwa disponibbli fl-UE taħt diversi ismijiet kummerċjali, inklużi Topamax, Topimax, Epitomax, u diversi medicini ġeneriċi. F'xi pajjiżi tal-UE, topiramate huwa disponibbli f'kombinazzjoni ma' phentermine bħala Qsiva.

Aktar dwar il-proċedura

Ir-rieżami ta' topiramate nbeda fuq talba tal-aġenzija tal-medicini Franciża, skont [l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE](#). Dan huwa relatat ma' rieżami tas-sinjtal tas-sikurezza li bdiet f'[Lulju 2022](#) u li ntemmet f'Settembru 2022.

Ir-rieżami sar mill-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC), il-Kumitat responsabbli għall-evalwazzjoni ta' kwistjonijiet ta' sigurtà għall-medicini li jintużaw mill-bniedem, li għamel sett ta' rakkomandazzjonijiet. Peress li medicini li fihom topiramate huma kollha awtorizzati fuq livell nazzjonali, ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonoxximent Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata - Bniedem (CMDh). Is-CMDh huwa korp li jirrappreżenta lill-Istati Membri tal-UE kif ukoll lill-Iżlanda, lill-Liechtenstein u lill-Norveġja. Huwa responsabbli biex jiżgura standards armonizzati dwar is-sigurtà għall-medicini awtorizzati permezz tal-proċeduri nazzjonali fl-UE kollha.

Peress li l-pożizzjoni tas-CMDh ġiet adottata b'konsens, il-miżuri se jiġu implimentati direttament mill-Istati Membri fejn dawn il-medicini huma awtorizzati.