



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. oktober 2023
EMA/455917/2023

Nye tiltak for å unngå eksponering for topiramater under svangerskapet

Ytterligere restriksjoner på bruk; graviditetsforebyggende program skal innføres

CMDh¹ godkjente 11. oktober 2023 nye tiltak som EMAs sikkerhetskomité (PRAC) anbefalte i september for å unngå eksponering hos barn for topiramatholdige legemidler i livmoren, fordi legemiddelet kan øke risikoen for problemer med nervesystemets utvikling etter eksponering under graviditeten. Topiramater er allerede kjent for å forårsake alvorlige misdannelse ved bruk under graviditeten.

Legemidler som inneholder topiramater, brukes i EU for behandling av epilepsi og forebygging av migrene. I noen EU-land brukes legemiddelet også i kombinasjon med fentermin for vektreduksjon. Topiramater skal på det nåværende tidspunkt ikke brukes til å forebygge migrene eller kontrollere kroppsvekten under graviditeten, og pasienter som kan bli gravide, må bruke effektiv prevensjon når de bruker topiramater.

For pasienter som bruker topiramater til behandling av epilepsi, må ikke legemiddelet brukes under graviditeten med mindre det ikke finnes annen egnet behandling.

CMDh har også avtalt ytterligere tiltak, i form av et graviditetsforebyggende program, for å unngå eksponering hos barn for topiramater i livmoren. Disse tiltakene vil informere alle kvinner eller jenter i fruktbar alder om risikoen for å bruke topiramater under graviditeten og behovet for å unngå å bli gravid mens de bruker topiramater.

Helsepersonell må sørge for at alle pasienter som kan bli gravide, er fullstendig klar over risikoen ved å bruke topiramater under graviditeten. Alternative behandlinger bør vurderes, og behovet for topiramaterbehandling bør revurderes minst én gang i året.

Produktinformasjonen for topiramatholdige legemidler vil bli oppdatert for bedre å synliggjøre risikoen og de tiltakene som skal iverksettes. Pasienter og helsepersonell vil få undervisningsmaterieell om risikoen ved bruk av topiramater under graviditeten, og pasienten vil få et pasientkort sammen med hver legemiddelpakning. Det vil også bli satt en synlig advarsel på legemiddelets ytteremballasje.

¹CMDh er et legemiddeltilsyn som representerer EUs 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 tiltakene følger en gjennomgang av tilgjengelige data fra PRAC, herunder tre nyere observasjonsstudier^{2,3,4}. To av disse studiene, som i stor grad brukte de samme datasettene, tyder på at barn født av mødre med epilepsi og som ble utsatt for topiramat i livmoren, kan ha en 2–3 ganger høyere risiko for forstyrrelser i nervesystemets utvikling, særlig autismspekterforstyrrelser, psykisk funksjonshemming eller ADHD sammenlignet med barn født av mødre med epilepsi som ikke tar antiepileptika. Den tredje studien viste ingen økt risiko for disse resultatene hos barn født av mødre som ble eksponert for topiramat under graviditeten, sammenlignet med barn født av kvinner med epilepsi som ikke tok antiepileptika.

I sin gjennomgang bekreftet PRAC den kjente økte risikoen for misdannelser og redusert vekst hos det ufødte barnet når mødre får topiramat under graviditeten. Misdannelser vil forekomme hos 4–9 av 100 barn født av kvinner som bruker topiramat under svangerskapet, sammenlignet med 1–3 av 100 barn født av kvinner som ikke tar slik behandling. Videre var rundt 18 av 100 barn mindre og veide mindre enn forventet ved fødselen når mødre hadde brukt topiramat under graviditeten, sammenlignet med 5 av 100 barn født av mødre uten epilepsi som ikke tok antiepileptika.

Under gjennomgangen har PRAC også konsultert en ekspertgruppe, pasientrepresentanter og spesialister.

De selskapene som markedsfører topiramat, må gjennomføre en studie av legemiddelbruk og spørreundersøkelser av helsepersonell og pasienter for å vurdere effekten av de nye tiltakene.

Nå som CMDh har vedtatt anbefalingene fra PRAC, vil disse tiltakene nå bli iverksatt i alle medlemsstater der topiramatholdige legemidler er godkjent.

Informasjon til pasienter

- Eksponering for topiramat i livmoren kan forårsake misdannelser hos barn, og eksponerte nyfødte kan være mindre og veie mindre enn forventet ved fødselen. Eksponering for topiramat i livmoren kan også øke risikoen for problemer med utvikling av hjernefunksjonen, bl.a. autismspektrumforstyrrelser, psykisk funksjonshemming eller ADHD.
- Hvis du er gravid eller i fruktbar alder, er det viktige restriksjoner på bruken av topiramat:
 - Du må ikke bruke topiramat for å forebygge migrene eller kontrollere kroppsvekten hvis du er gravid. Hvis du kan bli gravid, må du ikke bruke topiramat for disse tilstandene med mindre du bruker svært effektiv prevensjon.
 - Hvis du har epilepsi, må du ikke bruke topiramat hvis du er gravid, med mindre det ikke finnes andre behandlinger som gir deg tilstrekkelig kontroll over anfallene.
 - Hvis du har epilepsi og kan bli gravid, må du ikke bruke topiramat med mindre du bruker svært effektiv prevensjon. Hvis du planlegger å bli gravid og topiramat er den eneste behandlingen som gir deg tilstrekkelig anfallskontroll, bør du snakke med lege som kan gi deg

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.

⁴ 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.

informasjon om risikoen ved å bruke topiramat under graviditeten og om risikoen for anfall under graviditeten.

- Hvis du er en pasient som kan bli gravid, vil legen din gi deg informasjon slik at du forstår risikoen ved å bruke topiramat under graviditeten. Dette gjøres før du begynner å bruke topiramat og minst én gang i året under behandlingen.
- Hvis du kan bli gravid, bør du alltid bruke en effektiv prevensjonsmetode mens du bruker topiramat. Snakk med lege om hvilken prevensjonsmetode som er riktig for deg mens du bruker topiramat.
- Snakk med lege hvis du planlegger å bli gravid. Du må ikke slutte å bruke effektiv prevensjon før du har drøftet en alternativ behandling med legen. Hvis du bruker topiramat mot epilepsi, må du ikke slutte å ta legemiddelet uten å konsultere lege siden dette kan forårsake skade på deg eller det ufødte barnet.
- Informer legen umiddelbart hvis du blir gravid eller tror du kan være gravid.
- Snakk med lege hvis du har spørsmål eller bekymringer.

Informasjon til helsepersonell

- Det er allerede velkjent at topiramat kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser og veksthemming hos fosteret når det brukes under graviditeten. Nyere data tyder også på en mulig økt risiko for forstyrrelser i nervesystemets utvikling etter topiramatbruk under graviditeten.
- Topiramat er kontraindisert ved forebygging av migrene og som behandling for vektkontroll under graviditeten. Topiramat må seponeres dersom pasienten blir gravid eller planlegger å bli gravid. Kvinner i fertil alder skal benytte en pålitelig form for prevensjon under behandlingen og i fire uker etter avsluttet behandling med topiramat.
- Ved behandling av epilepsi er topiramat kontraindisert under graviditeten med mindre det ikke finnes noe egnet behandlingsalternativ. Topiramat er også kontraindisert hos kvinner i fertil alder med epilepsi som ikke bruker svært effektiv prevensjon. Det eneste unntaket er en kvinne som det ikke finnes noe egnet alternativ for, men som planlegger en graviditet, og som er blitt fullt ut informert om risikoen ved bruk av topiramat under graviditeten.
- Uavhengig av indikasjon skal topiramat bare brukes hos kvinner i fertil alder når følgende vilkår i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt:
 - en graviditetstest før behandlingen starter
 - rådgivning om risikoen ved topiramatbehandling og behovet for svært effektiv prevensjon under hele behandlingen
 - en gjennomgang av pågående behandling minst én gang i året ved å fylle ut et risikobevisthetsskjema
For å bekrefte at det er truffet egnede tiltak vil pasienter og forskrivere gjennomgå dette skjemaet ved behandlingens start og ved hver årlig gjennomgang, og hvis pasienten planlegger en graviditet eller er blitt gravid. Det må påses at pasienten er fullt ut informert og har forstått risikoene og de tiltakene som skal iverksettes.
- Behandling med topiramat av pasienter i fertil alder skal innledes og følges opp av en lege med erfaring i behandling av epilepsi eller migrene. Behandling med topiramat/fentermin skal håndteres

av en lege med erfaring i vektkontroll. Alternative behandlinger bør vurderes, og behovet for behandling bør revurderes sammen med pasienten minst én gang i året. Pågående behandling bør evalueres på nytt-for å bekrefte at tiltakene som er beskrevet ovenfor, er gjennomført.

Et kjære helsepersonell-brev vil etter hvert bli sendt til helsepersonell som foreskriver, dispenserer eller administrerer legemiddelet. Brevet vil også bli publisert på en [egen side](#) på EMAs nettsted.

Mer om legemiddelet

Topiramate brukes alene eller sammen med andre legemidler for å forebygge epileptiske anfall. Legemiddelet brukes også til å forebygge migrene og, i noen EU-land, til vektreduksjon i en fast dosekombinasjon med fentermin.

Topiramate er tilgjengelig i EU under forskjellige handelsnavn, bl.a. Topamax, Topimax, Epitomax og flere generiske legemidler. I noen EU-land fås topiramate i kombinasjon med fentermin under navnet Qsiva.

Mer om prosedyren

Vurderingen av topiramate ble igangsatt etter anmodning fra det franske legemiddelverket i henhold til [artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF](#). Dette er knyttet til en gjennomgang av sikkerhetssignalene som startet i [juli 2022](#), og som ble avsluttet i september 2022.

Gjennomgangen ble utført av komiteen for legemiddelovervåking (PRAC), komiteen som er ansvarlig for evaluering av sikkerhetsspørsmål knyttet til legemidler til mennesker, og som har kommet med en rekke anbefalinger. Siden alle topiramatholdige legemidler er godkjent nasjonalt, ble PRACs anbefalinger sendt til koordineringsgruppen for gjensidig anerkjennelse og desentraliserte prosedyrer for legemidler til mennesker (CMDh). CMDh er et organ som representerer EU-landene, deriblant Island, Liechtenstein og Norge. Det er ansvarlig for å sikre harmoniserte sikkerhetsstandarder for legemidler som er godkjent via nasjonale prosedyrer i hele EU.

Siden CMDh-vedtaket ble gjort ved konsensus, vil tiltakene bli iverksatt direkte av medlemsstatene der disse legemidlene er godkjent.