



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 ottobre 2023  
EMA/455917/2023

## Nuove misure per evitare l'esposizione a topiramato durante la gravidanza

### Ulteriori restrizioni all'uso; attuazione di un programma di prevenzione della gravidanza

L'11 ottobre 2023 il CMDh<sup>1</sup> ha approvato le nuove misure raccomandate dal comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA a settembre per evitare l'esposizione dei bambini nell'utero ai medicinali contenenti topiramato, in quanto il medicinale può aumentare il rischio di problemi di sviluppo neurologico dopo l'esposizione durante la gravidanza. È già noto che topiramato provoca gravi difetti alla nascita se usato durante la gravidanza.

I medicinali contenenti topiramato sono utilizzati nell'Unione europea (UE) per il trattamento dell'epilessia e la prevenzione dell'emicrania. In alcuni paesi dell'UE, il medicinale è usato anche in combinazione con fentermina per la riduzione del peso corporeo. Attualmente topiramato non deve essere usato per prevenire l'emicrania o gestire il peso corporeo durante la gravidanza e le pazienti in età fertile devono adottare un efficace metodo contraccettivo nel periodo in cui assumono topiramato.

Per le pazienti che trattano l'epilessia con topiramato, il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia disponibile un altro trattamento adeguato.

Il CMDh ha inoltre concordato misure supplementari, sotto forma di un programma di prevenzione della gravidanza, per evitare l'esposizione dei bambini nell'utero materno al topiramato. Tali misure prevedono di informare le donne o le ragazze in età fertile dei rischi che comporta l'assunzione di topiramato durante la gravidanza e della necessità di evitare di iniziare una gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale.

Gli operatori sanitari devono garantire che tutte le pazienti in età fertile siano pienamente consapevoli dei rischi derivanti dall'assunzione di topiramato durante la gravidanza. Devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative e la necessità di un trattamento con topiramato deve essere rivalutata almeno una volta all'anno.

Le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti topiramato saranno aggiornate per evidenziare ulteriormente i rischi e le misure da adottare. Alle pazienti e agli operatori sanitari sarà fornito materiale informativo sui rischi derivanti dall'uso di topiramato durante la gravidanza e la

---

<sup>1</sup> Il CMDh è un organismo regolatorio dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.

**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



paziente riceverà un'apposita scheda con ciascun pacchetto di medicinali. Si aggiungerà inoltre un'avvertenza visibile sul confezionamento esterno.

Queste misure fanno seguito a un esame dei dati disponibili da parte del PRAC, tra cui tre recenti studi osservazionali<sup>2,3,4</sup>. Due di questi studi, che hanno ampiamente utilizzato le stesse serie di dati, indicano che i bambini nati da madri affette da epilessia, e che sono stati esposti a topiramato nell'utero materno, possono presentare un rischio da due a tre volte più elevato di disturbi dello sviluppo neurologico, in particolare disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), rispetto ai bambini nati da madri affette da epilessia che non assumono medicinali antiepilettici. Il terzo studio non ha evidenziato un aumento del rischio di questi esiti nei bambini nati da madri esposte a topiramato durante la gravidanza, rispetto ai bambini nati da donne con epilessia non sottoposte a terapie antiepilettiche.

Nel suo esame il PRAC ha confermato il noto aumento del rischio di difetti alla nascita e di crescita ridotta del feto quando le madri assumono topiramato durante la gravidanza. I difetti alla nascita si verificheranno tra 4 e 9 bambini su 100 nati da donne che assumono topiramato durante la gravidanza, rispetto a 1-3 su 100 bambini nati da donne non sottoposte a tale trattamento. Inoltre circa 18 bambini su 100 erano più piccoli e pesavano meno del previsto alla nascita quando le madri avevano assunto topiramato durante la gravidanza, rispetto a 5 bambini su 100 nati da madri non affette da epilessia e che non assumevano medicinali antiepilettici.

Nel corso del riesame il PRAC ha inoltre consultato un gruppo di esperti, rappresentanti dei pazienti e specialisti.

Le ditte che commercializzano topiramato devono effettuare uno studio sull'utilizzazione del medicinale e indagini tra gli operatori sanitari e i pazienti per valutare l'efficacia delle nuove misure.

A seguito dell'adozione delle raccomandazioni del PRAC da parte del CMDh, tali misure saranno ora attuate in tutti gli Stati membri nei quali sono autorizzati medicinali contenenti topiramato.

---

## Informazioni per i pazienti

- L'esposizione a topiramato nell'utero materno può causare difetti alla nascita nei bambini e i neonati esposti possono essere più piccoli e avere un peso inferiore a quello previsto alla nascita. L'esposizione a topiramato nell'utero materno può anche aumentare il rischio di problemi con lo sviluppo della funzione cerebrale, come disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD).
- Se è in gravidanza o in età fertile, vigono importanti restrizioni all'uso di topiramato:
  - non deve utilizzare topiramato per prevenire l'emicrania o controllare il peso in caso di una gravidanza in corso. Se è in età fertile, non deve usare topiramato per queste affezioni, a meno che non stia utilizzando un metodo contraccettivo altamente efficace;

---

<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. 1° luglio 2022; 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. 1° giugno 2023; 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: COMPENDI (ABSTRACTS) dell'ICPE 2022, 38ª conferenza internazionale sulla farmacoepidemiologia e sulla gestione dei rischi terapeutici (ICPE), Copenaghen, Danimarca, 26-28 agosto 2022. Farmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

- se soffre di epilessia non deve usare topiramato nel caso sia in gravidanze, a meno che non siano disponibili altri trattamenti che le permettano di controllare adeguatamente le crisi;
- se soffre di epilessia ed è in età fertile, non deve usare topiramato a meno che non utilizzi un sistema di contraccezione molto efficace. Se sta pianificando una gravidanza e se topiramato è l'unico trattamento che le offre un controllo adeguato delle crisi epilettiche, deve consultare il medico, che le fornirà informazioni sui rischi dell'assunzione di topiramato e delle crisi epilettiche durante la gravidanza.
- Se è una paziente in età fertile, il medico le fornirà informazioni affinché possa comprendere i rischi dell'assunzione di topiramato durante la gravidanza. Sarà informata prima dell'inizio della terapia a base di topiramato e almeno una volta all'anno durante il trattamento.
- Se è in età fertile, deve sempre utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione di topiramato. Si rivolga al medico per sapere quale metodo contraccettivo è adatto a lei se assume topiramato.
- Si rivolga al medico se sta pianificando una gravidanza. Non interrompa l'uso di un metodo contraccettivo efficace fino a quando non avrà discusso con il medico un trattamento alternativo. Se sta assumendo topiramato per l'epilessia, non interrompa l'assunzione del medicinale senza consultare il medico, in quanto ciò potrebbe causare danni a lei o al feto.
- Informi immediatamente il medico se è in gravidanza o pensa di esserlo.
- Se ha domande o dubbi, deve discuterne con il medico.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- È già noto che il topiramato può causare gravi malformazioni congenite e una restrizione della crescita fetale se usato durante la gravidanza. Dati recenti suggeriscono inoltre un possibile aumento del rischio di disturbi dello sviluppo neurologico a seguito dell'uso di topiramato durante la gravidanza.
- Nella prevenzione dell'emicrania, e come trattamento per il controllo del peso, topiramato è controindicato durante la gravidanza. Topiramato deve essere interrotto se la paziente è in gravidanza o ne sta pianificando una. Le pazienti in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia a base di topiramato.
- Nel trattamento dell'epilessia, topiramato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non sia disponibile un'alternativa terapeutica adeguata. Topiramato è controindicato anche nelle donne in età fertile affette da epilessia e che non utilizzano metodi contraccettivi altamente efficaci. L'unica eccezione riguarda una donna per la quale non esiste un'alternativa idonea, ma che sta pianificando una gravidanza e che è stata pienamente informata dei rischi dell'assunzione di topiramato durante la stessa.
- Indipendentemente dall'indicazione, topiramato deve essere utilizzato nelle donne in età fertile solo quando sono soddisfatte le seguenti condizioni del programma di prevenzione della gravidanza:
  - viene effettuato un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento;
  - vengono forniti consigli sui rischi del trattamento con topiramato e sulla necessità di una contraccezione altamente efficace per tutta la durata del trattamento;

- viene effettuato un riesame del trattamento in corso almeno una volta all'anno, mediante il completamento di un modulo di sensibilizzazione ai rischi.  
Al fine di confermare l'adozione di misure appropriate, le pazienti e i medici prescriventi leggeranno attentamente questo modulo all'inizio del trattamento e in occasione di ogni revisione annuale nonché nel caso in cui la paziente stia pianificando una gravidanza o sia in gravidanza. Occorre garantire che la paziente sia pienamente informata e abbia compreso i rischi e le misure da adottare.
- Il trattamento con topiramato di pazienti in età fertile deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nella gestione dell'epilessia o dell'emicrania. Il trattamento con topiramato/fentermina deve essere gestito da un medico esperto nel controllo del peso. Devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative e la necessità del trattamento deve essere rivalutata insieme alla paziente almeno una volta all'anno. Il trattamento in corso deve essere riesaminato per confermare che siano state adottate le misure sopra descritte.

Una comunicazione diretta agli operatori sanitari sarà trasmessa a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano il medicinale. La suddetta comunicazione sarà inoltre pubblicata su una [pagina dedicata](#) del sito web dell'EMA.

### **Maggiori informazioni sul medicinale**

Topiramato è usato in monoterapia (da solo) o in associazione ad altri medicinali per prevenire le crisi epilettiche. Il medicinale è anche usato nella prevenzione di cefalee emicraniche e, in alcuni paesi dell'UE, per il controllo del peso in associazione fissa con fentermina.

Topiramato è disponibile nell'UE con varie denominazioni commerciali, tra cui Topamax, Topimax, Epitamax, e diversi medicinali generici. In alcuni paesi dell'UE topiramato è disponibile in associazione con fentermina sotto il nome di Qsiva.

### **Ulteriori informazioni sulla procedura**

L'analisi di topiramato è stata avviata su richiesta dell'agenzia francese per i medicinali, ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#) ed è correlata a un esame delle segnalazioni di sicurezza, avviato nel [luglio 2022](#) e concluso nel settembre 2022.

È stata effettuata dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Poiché i medicinali contenenti topiramato sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh). Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia ed è responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali nell'UE.

Poiché il parere del CMDh è stato adottato all'unanimità, le misure saranno attuate direttamente dagli Stati membri in cui tali medicinali sono autorizzati.