



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 oktober 2023
EMA/455917/2023

Nieuwe maatregelen om blootstelling aan topiramaat tijdens de zwangerschap te voorkomen

Verdere beperkingen op het gebruik; invoering van een zwangerschapspreventieprogramma

Op 11 oktober 2023 keurde de CMD(h)¹ nieuwe maatregelen goed die in september door het veiligheidscomité (PRAC) van het EMA werden aanbevolen om blootstelling van kinderen aan topiramaat-bevattende geneesmiddelen in de baarmoeder te voorkomen, omdat het geneesmiddel het risico op neurologische ontwikkelingsproblemen na blootstelling tijdens de zwangerschap kan verhogen. Het is al bekend dat topiramaat ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt bij gebruik tijdens de zwangerschap.

Topiramaat bevattende geneesmiddelen worden in de Europese Unie (EU) gebruikt voor de behandeling van epilepsie en de preventie van migraine. In sommige EU-landen wordt het geneesmiddel in combinatie met fentermine ook gebruikt voor gewichtsverlies. Momenteel mag topiramaat niet worden gebruikt om migraine te voorkomen of het lichaamsgewicht te beheersen bij patiënten die zwanger zijn. Patiënten die zwanger kunnen worden, moeten bij het gebruik van topiramaat doeltreffende anticonceptie gebruiken.

Aan patiënten die topiramaat gebruiken voor de behandeling van epilepsie, mag het geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap worden toegediend, tenzij er geen andere geschikte behandeling beschikbaar is.

De CMD(h) heeft ook ingestemd met aanvullende maatregelen, in de vorm van een zwangerschapspreventieprogramma, om blootstelling van kinderen aan topiramaat in de baarmoeder te voorkomen. Dankzij deze maatregelen zullen alle vrouwen en meisjes in de vruchtbare leeftijd geïnformeerd worden over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap en over de noodzaak om te voorkomen dat ze zwanger worden tijdens het gebruik van topiramaat.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten ervoor zorgen dat alle patiënten die zwanger kunnen worden zich volledig bewust zijn van de risico's van het innemen van topiramaat tijdens de zwangerschap. Alternatieve behandelingsopties moeten worden overwogen en de noodzaak van een behandeling met topiramaat moet ten minste eenmaal per jaar opnieuw worden beoordeeld.

¹ De CMD(h) is een regelgevend orgaan op het gebied van geneesmiddelen waarin de lidstaten van de Europese Unie, IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn.



De productinformatie voor geneesmiddelen die topiramaat bevatten zal worden bijgewerkt om de risico's en de te nemen maatregelen verder onder de aandacht te brengen. Patiënten en professionele zorgverleners worden krijgen voorlichtingsmateriaal over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap, en bij elke verpakking van het geneesmiddel wordt aan de patiënt een patiëntenkaart verstrekt. Ook wordt op de buitenverpakking van het geneesmiddel een duidelijk zichtbare waarschuwing aangebracht.

Deze maatregelen volgen op een beoordeling van beschikbare gegevens door het PRAC, waaronder drie recente observationele onderzoeken^{2,3,4}. Twee van deze onderzoeken, waarbij grotendeels dezelfde gegevensreeksen werden gebruikt, wijzen erop dat kinderen van epileptische vrouwen die in de baarmoeder aan topiramaat werden blootgesteld, een twee- tot driemaal hoger risico lopen op neurologische ontwikkelingsstoornissen, met name autismespectrumstoornissen, verstandelijke beperkingen of aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), vergeleken met kinderen van epileptische vrouwen die geen anti-epileptica innamen. Uit het derde onderzoek bleek geen verhoogd risico op deze uitkomsten bij kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap aan topiramaat werden blootgesteld, vergeleken met kinderen van epileptische vrouwen die geen anti-epileptica innamen.

In zijn beoordeling bevestigde het PRAC het bekende verhoogde risico op aangeboren afwijkingen en verminderde groei van het ongeboren kind wanneer vrouwen tijdens de zwangerschap topiramaat krijgen. Aangeboren afwijkingen komen voor bij 4 tot 9 op de 100 baby's van vrouwen die topiramaat gebruiken tijdens de zwangerschap, vergeleken met 1 tot 3 op de 100 baby's van vrouwen die deze behandeling niet gebruiken. Bovendien baarden vrouwen die tijdens de zwangerschap topiramaat hadden gebruikt in ongeveer 18 op de 100 gevallen kinderen die bij de geboorte kleiner waren en minder wogen dan verwacht, tegenover 5 op de 100 gevallen bij vrouwen die geen epilepsie hadden en geen anti-epileptica innamen.

Tijdens de beoordeling heeft het PRAC ook een groep deskundigen, patiëntenvertegenwoordigers en specialisten geraadpleegd.

De bedrijven die topiramaat op de markt brengen, moeten een onderzoek uitvoeren naar het gebruik van geneesmiddelen en enquêtes onder gezondheidswerkers en patiënten om de doeltreffendheid van de nieuwe maatregelen te beoordelen.

Na de goedkeuring van de PRAC-aanbevelingen door de CMDh worden deze maatregelen nu geïmplementeerd in alle lidstaten waar topiramaat bevattende geneesmiddelen zijn toegelaten.

Informatie voor patiënten

- Blootstelling aan topiramaat in de baarmoeder kan aangeboren afwijkingen veroorzaken bij kinderen, en blootgestelde baby's kunnen kleiner zijn en minder wegen dan verwacht bij de geboorte. Blootstelling aan topiramaat in de baarmoeder kan ook het risico op problemen met de

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.

ontwikkeling van de hersenfunctie vergroten, zoals autismespectrumstoornissen, verstandelijke beperkingen of aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD).

- Als u zwanger bent of zwanger kunt worden, gelden er belangrijke beperkingen voor het gebruik van topiramaat:
 - u mag topiramaat niet gebruiken om migraine te voorkomen of uw lichaamsgewicht te beheersen als u zwanger bent. Als u zwanger kunt worden, mag u voor deze aandoeningen geen topiramaat gebruiken, tenzij u zeer doeltreffende anticonceptiemiddelen gebruikt;
 - als u epilepsie hebt, mag u topiramaat niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij er geen andere behandelingen zijn die u voldoende controle over epileptische aanvallen geven;
 - als u epilepsie hebt en zwanger kunt worden, mag u topiramaat niet gebruiken, tenzij u zeer doeltreffende anticonceptie gebruikt. Als u van plan bent zwanger te worden en topiramaat u als enige behandeling voldoende controle over aanvallen geeft, dient u contact op te nemen met uw arts, die u informatie zal geven over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap en over de risico's van epilepsie-aanvallen tijdens de zwangerschap;
- Als u een patiënt bent die zwanger kan worden, zal uw arts u informatie verstrekken zodat u inzicht krijgt in de risico's van het innemen van topiramaat tijdens de zwangerschap. Dit gebeurt voordat u begint met het innemen van topiramaat en ten minste eenmaal per jaar tijdens de behandeling;
- Als u zwanger kunt worden, dient u tijdens het gebruik van topiramaat altijd een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethode voor u geschikt is terwijl u topiramaat gebruikt.
- Neem contact op met uw arts als u van plan bent zwanger te worden. Stop niet met het gebruik van doeltreffende anticonceptie voordat u een alternatieve behandeling met uw arts hebt besproken. Als u topiramaat gebruikt ter behandeling van epilepsie, stop dan niet met het innemen van het geneesmiddel zonder uw arts te raadplegen, aangezien dit schadelijk kan zijn voor u of uw ongeboren kind.
- Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zwanger wordt of denkt zwanger te zijn.
- Hebt u vragen of zorgen, dan moet u deze met uw arts bespreken.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Het is al algemeen bekend dat topiramaat bij gebruik tijdens de zwangerschap ernstige aangeboren misvormingen en foetusgroeibeperkingen kan veroorzaken. Recente gegevens wijzen ook op een mogelijk verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen na gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap.
- Ter preventie van migraine en als behandeling voor gewichtsbeheersing is topiramaat gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap. De behandeling met topiramaat moet worden gestaakt als de patiënt zwanger wordt of van plan is zwanger te worden. Patiënten die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 weken na stopzetting van de behandeling met topiramaat zeer doeltreffende anticonceptie gebruiken.
- Bij de behandeling van epilepsie is topiramaat gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikt behandelingsalternatief is. Topiramaat is ook gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die aan epilepsie lijden en die geen zeer doeltreffende anticonceptie gebruiken.

De enige uitzondering betreft vrouwen voor wie er geen geschikt alternatief is, maar die een zwangerschap willen plannen en die volledig geïnformeerd zijn over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap.

- Ongeacht de indicatie mag topiramaat alleen worden gebruikt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wanneer aan de volgende voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma is voldaan:
 - een zwangerschapstest vóór aanvang van de behandeling;
 - voorlichting over de risico's van behandeling met topiramaat en de noodzaak van zeer doeltreffende anticonceptie tijdens de volledige duur van de behandeling;
 - een evaluatie van de lopende behandeling ten minste eenmaal per jaar door het invullen van een risicobewustzijnsformulier.Om te bevestigen dat passende maatregelen zijn getroffen, nemen patiënten en voorschrijvende artsen dit formulier door aan het begin van de behandeling, bij iedere jaarlijkse beoordeling en wanneer de patiënt een zwangerschap plant of zwanger is geworden. Er dient op te worden toegezien dat de patiënt volledig geïnformeerd is en de risico's en de maatregelen heeft begrepen.
- De behandeling met topiramaat bij patiënten in de vruchtbare leeftijd moet worden gestart door en plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie of migraine. De behandeling met topiramaat/fentermine dient te worden uitgevoerd door een arts met ervaring in gewichtsbeheersing. Alternatieve therapeutische opties moeten worden overwogen en de noodzaak van de behandeling moet samen met de patiënt ten minste eenmaal per jaar opnieuw worden beoordeeld. De lopende behandeling moet opnieuw worden geëvalueerd om te bevestigen dat de hierboven beschreven maatregelen zijn getroffen.

Professionele zorgverleners die het geneesmiddel voorschrijven, verstrekken of toedienen ontvangen te zijner tijd een rechtstreekse kennisgeving (DHPC). De DHPC wordt ook gepubliceerd op een [speciale pagina](#) op de website van het EMA.

Meer over het geneesmiddel

Topiramaat wordt als monotherapie of in combinatie met andere geneesmiddelen gebruikt om epileptische aanvallen te voorkomen. Het geneesmiddel wordt ook gebruikt ter preventie van migrainehoofdpijn en, in sommige EU-landen, voor gewichtsvermindering in een vaste-dosiscombinatie met fentermine.

Topiramaat is in de EU verkrijgbaar onder diverse handelsnamen, waaronder Topamax, Topimax, Epitomax en verschillende generieke geneesmiddelen. In sommige EU-landen is topiramaat in combinatie met fentermine verkrijgbaar onder de naam Qsiva.

Meer over de procedure

De beoordeling van topiramaat werd op verzoek van het Franse geneesmiddelenbureau in gang gezet krachtens [artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#). Dit houdt verband met een herziening van de veiligheidssignalen, die in [juli 2022](#) van start is gegaan en in september 2022 werd afgerond.

De herziening werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor

geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC heeft een aantal aanbevelingen gedaan. Aangezien geneesmiddelen die topiramaat bevatten allemaal op nationaal niveau zijn toegelaten, werden de aanbevelingen van het PRAC toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)). De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. De CMD(h) is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen in de hele EU voor geneesmiddelen die zijn toegelaten via nationale procedures.

Aangezien het standpunt van de CMD (h) met algemene stemmen werd bepaald, zullen de maatregelen rechtstreeks worden uitgevoerd door de lidstaten waar deze geneesmiddelen zijn toegelaten.