



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 oktober 2023
EMA/455917/2023

Nya åtgärder för att undvika exponering för topiramat under graviditet

Ytterligare begränsningar av användningen; graviditetsförebyggande program ska införas

Den 11 oktober 2023 godkände CMD(h)¹ nya åtgärder som EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) rekommenderade i september för att undvika att barn exponeras för topiramatinnehållande läkemedel i livmodern, eftersom sådana läkemedel kan öka risken för neurologiska utvecklingsstörningar efter exponering under graviditeten. Topiramat är redan känt för att orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet.

Topiramatinnehållande läkemedel används i EU för behandling av epilepsi och förebyggande av migrän. I vissa EU-länder används läkemedlet också i kombination med fentermin för viktminskning. För närvarande får inte topiramat användas för att förebygga migrän eller kontrollera kroppsvikten under graviditet, och patienter som kan bli gravida måste använda effektiva preventivmedel när de behandlas med topiramat.

Topiramat får inte användas vid behandling av epilepsi under graviditet, såvida inte alternativa lämpliga behandlingar saknas.

CMD(h) har också godkänt ytterligare åtgärder i form av ett graviditetsförebyggande program, för att undvika att barn exponeras för topiramat i livmodern. Dessa åtgärder kommer att bidra till att fertila kvinnor eller flickor informeras om riskerna med att ta topiramat under graviditet och om vikten av att undvika att bli gravid under behandling med topiramat.

Hälso- och sjukvårdspersonal bör se till att de patienter som kan bli gravida är fullt medvetna om riskerna med att ta topiramat under graviditet. Alternativa behandlingsalternativ bör övervägas och behovet av behandling med topiramat bör omprövas minst en gång om året.

Produktinformationen för topiramatinnehållande läkemedel kommer att uppdateras för att ytterligare belysa riskerna och de åtgärder som ska vidtas. Patienter och hälso- och sjukvårdspersonal ska förse med utbildningsmaterial om riskerna med att använda topiramat under graviditet, och varje läkemedelspaket ska innehålla ett patientkort till patienten. En synlig varning kommer också att läggas till på läkemedlets yttre förpackning.

¹ CMD(h) är ett kontrollorgan för läkemedel som företräder EU:s medlemsstater, Island, Liechtenstein och Norge.



Dessa åtgärder följer på PRAC:s granskning av tillgängliga data, inklusive tre nya observationsstudier^{2,3,4}. Två av dessa studier, som i stort sett baserades på samma dataset, tyder på att barn som föds av mödrar med epilepsi och som exponerats för topiramat i livmodern kan löpa två till tre gånger så stor risk för neurologiska utvecklingsstörningar, i synnerhet autismspektrumtillstånd, intellektuell funktionsnedsättning eller adhd, jämfört med barn som föds av mödrar med epilepsi som inte behandlats med antiepileptiska läkemedel. Den tredje studien visade inte någon ökad risk för sådana resultat hos barn till mödrar som exponerats för topiramat under graviditeten, jämfört med barn till mödrar med epilepsi som inte behandlats med antiepileptiska läkemedel.

I sin granskning bekräftade PRAC den kända ökade risken för fosterskador och minskad fostertillväxt när mödrar behandlas med topiramat under graviditeten. Fosterskador drabbar 4–9 av 100 barn som föds av kvinnor som behandlas med topiramat under graviditeten, jämfört med 1–3 av 100 barn som föds av kvinnor som inte får sådan behandling. Dessutom kunde det konstateras att omkring 18 av 100 barn var mindre vid födseln och hade en lägre födelsevikt än väntat när mödrarna hade behandlats med topiramat under graviditeten, jämfört med 5 av 100 barn som föddes av mödrar som inte hade epilepsi och som inte behandlats med antiepileptiska läkemedel.

Under granskningen konsulterade PRAC även en grupp experter, patientföreträdare och specialister.

De företag som marknadsför topiramat måste genomföra en studie om läkemedelsanvändning samt undersökningar bland hälso- och sjukvårdspersonal och patienter för att bedöma de nya åtgärdernas effektivitet.

Efter att PRAC:s rekommendationer antagits av CMD(h) kommer dessa åtgärder nu att genomföras i alla medlemsstater där topiramatinnehållande läkemedel är godkända.

Information till patienter

- Exponering för topiramat i livmodern kan orsaka fosterskador hos barn, och exponerade nyfödda barn kan vara mindre vid födseln och ha en lägre födelsevikt än väntat. Exponering för topiramat i livmodern kan också öka risken för problem kopplade till utvecklingen av hjärnfunktionen, såsom autismspektrumtillstånd, intellektuell funktionsnedsättning eller adhd.
- Om du är gravid eller kan bli gravid finns det viktiga begränsningar för användningen av topiramat att beakta, enligt följande:
 - Du får inte använda topiramat för att förebygga migrän eller kontrollera din kroppsvikt om du är gravid. Om du kan bli gravid får du inte använda topiramat vid dessa tillstånd, såvida inte du använder högeffektiva preventivmedel.
 - Om du har epilepsi får du inte använda topiramat om du är gravid, såvida inte det saknas alternativa behandlingar som ger dig tillräcklig kontroll av anfallen.
 - Om du har epilepsi och kan bli gravid får du inte använda topiramat, såvida inte du använder högeffektiva preventivmedel. Om du planerar att bli gravid och topiramat är den enda

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.* 1.7.2022; 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.* 1.6.2023; 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, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Köpenhamn, Danmark, den 26–28 augusti 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022; 31 Suppl 2: 3–678, abstract 47.

behandling som ger dig tillräcklig kontroll över dina anfall, bör du tala med din läkare som kommer att ge dig information om riskerna med att ta topiramat under graviditeten, samt om riskerna med anfall under graviditeten.

- Patienter som kan bli gravida kommer att få information av sin läkare för att säkerställa att de förstår riskerna med att ta topiramat under graviditeten. Detta kommer att göras innan behandlingen med topiramat inleds och minst en gång om året under behandlingen.
- Om du kan bli gravid bör du alltid använda effektiva preventivmedel under behandlingen med topiramat. Tala med din läkare för att hitta det preventivmedel som lämpar sig bäst för dig under behandlingen med topiramat.
- Tala med din läkare om du planerar att bli gravid. Sluta inte att använda effektiva preventivmedel förrän du har diskuterat en alternativ behandling med din läkare. Om du behandlas med topiramat mot epilepsi är det viktigt att du inte slutar att ta läkemedlet utan att först rådfråga din läkare, eftersom det kan skada dig eller ditt ofödda barn.
- Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Om du har några frågor eller funderingar bör du diskutera dessa med din läkare.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- Det är redan välkänt att topiramat kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar och begränsad fostertillväxt när det används under graviditet. Nya data tyder också på en eventuell ökad risk för neurologiska utvecklingsstörningar efter användning av topiramat under graviditet.
- Topiramat är kontraindicerat för förebyggande av migrän och som viktkontrollbehandling under graviditet. Topiramat ska sättas ut om patienten blir gravid eller planerar att bli gravid. Fertila patienter ska använda högeffektiva preventivmedel under behandlingen och i minst fyra veckor efter att behandlingen med topiramat har avslutats.
- Vid behandling av epilepsi är topiramat kontraindicerat under graviditet, såvida inte alternativa lämpliga behandlingar saknas. Topiramat är också kontraindicerat hos fertila kvinnor med epilepsi som inte använder högeffektiva preventivmedel. Det enda undantaget är kvinnor för vilka det inte finns något lämpligt behandlingsalternativ, men som planerar att bli gravida och har fått fullständig information om riskerna med att behandlas med topiramat under graviditet.
- Oavsett indikation bör topiramat endast ges till fertila kvinnor när följande villkor i det graviditetsförebyggande programmet är uppfyllda:
 - Graviditetstest innan behandlingen påbörjas.
 - Rådgivning om riskerna med topiramatbehandling och behovet av högeffektiva preventivmedel under hela behandlingen.
 - Utvärdering av pågående behandling minst en gång om året genom ifyllande av ett formulär för riskmedvetenhet.

För att bekräfta att lämpliga åtgärder har vidtagits kommer patienter och förskrivare att gå igenom detta formulär i början av behandlingen och vid varje årlig utvärdering samt om patienten planerar att bli gravid eller har blivit gravid. Det ska säkerställas att patienten är fullständigt informerad och har förstått vilka risker som finns med behandlingen samt vilka åtgärder som ska vidtas.

- Topiramatbehandling hos fertila patienter ska inledas och övervakas av en läkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi eller migrän. Behandling med topiramat/fentermin ska hanteras av en läkare med erfarenhet av viktkontroll. Alternativa behandlingsalternativ bör övervägas och behovet av behandling ska utvärderas minst en gång per år tillsammans med patienten. Pågående behandling bör utvärderas på nytt för att bekräfta att de åtgärder som beskrivs ovan har vidtagits.

Ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) kommer i sinom tid att skickas till hälso- och sjukvårdspersonal som förskriver, lämnar ut eller administrerar läkemedlet. Brevet kommer också att publiceras på en [särskild sida](#) på EMA:s webbplats.

Mer om läkemedlet

Topiramat används som enda läkemedel eller tillsammans med andra läkemedel för att förebygga epileptiska anfall. Läkemedlet används också för att förebygga migrän och, i vissa EU-länder, för viktnedgång som kombinationsläkemedel med fentermin.

Topiramat finns tillgängligt i EU under olika handelsnamn, däribland Topamax, Topimax och Epitomax, samt som flera generiska läkemedel. I vissa EU-länder finns topiramat tillgängligt i kombination med fentermin som Qsiva.

Mer om förfarandet

Granskningen av topiramat inleddes på begäran av den franska läkemedelsmyndigheten, enligt [artikel 31 i direktiv 2001/83/EG](#), i samband med en granskning av säkerhetssignaler som inleddes i [juli 2022](#) och slutfördes i september 2022.

Granskningen genomfördes av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel, som lämnade en rad rekommendationer. Eftersom alla topiramatinnehållande läkemedel är godkända på nationell nivå skickades PRAC:s rekommendationer till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)). CMD(h) är ett organ som företräder EU:s medlemsstater samt Island, Liechtenstein och Norge. Det ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.

Eftersom CMD(h):s ståndpunkt antogs i samförstånd kommer åtgärderna att genomföras direkt av de medlemsstater där dessa läkemedel är godkända.