



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 Settembre 2023
EMA/384677/2023

Il PRAC raccomanda nuove misure per evitare l'esposizione del topiramato in gravidanza

Ulteriori restrizioni all'uso; programma di prevenzione della gravidanza da attuare

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato nuove misure per evitare l'esposizione dei bambini ai farmaci contenenti topiramato nel grembo materno, poichè il farmaco può aumentare il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini le cui madri assumevano topiramato durante la gravidanza. È già noto che l'uso del topiramato nelle donne in gravidanza aumenta il rischio di difetti alla nascita.

I farmaci contenenti topiramato sono utilizzati nell'UE per il trattamento dell'epilessia e la prevenzione dell'emicrania. In alcuni Paesi dell'UE, il farmaco viene utilizzato anche in combinazione con la fentermina per la riduzione del peso corporeo. Attualmente, il topiramato non deve essere usato per prevenire l'emicrania o per controllare il peso corporeo nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile (donne in grado di avere figli) che non utilizzano metodi contraccettivi altamente efficaci (contraccezione).

Per le pazienti che utilizzano il topiramato per il trattamento dell'epilessia, il PRAC raccomanda ora di non utilizzare il farmaco durante la gravidanza, a meno che non sia disponibile un altro trattamento adeguato.

Il PRAC ha raccomandato anche misure aggiuntive, sotto forma di un programma di prevenzione della gravidanza, per evitare l'esposizione dei bambini al topiramato in gravidanza. Queste misure hanno lo scopo di informare ogni donna o ragazza che può avere figli dei rischi dell'assunzione del topiramato durante la gravidanza e della necessità di evitare una gravidanza durante l'assunzione del topiramato.

Gli operatori sanitari devono assicurarsi che tutte le pazienti che possono avere una gravidanza siano pienamente consapevoli dei rischi dell'assunzione del topiramato durante la

gravidanza. Devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative e la necessità del trattamento con topiramato deve essere rivalutata almeno annualmente.

Le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti topiramato saranno aggiornate per evidenziare ulteriormente i rischi e le misure da adottare. A tutte le pazienti e agli operatori sanitari sarà fornito un materiale educativo per aggiornarli sui rischi dell'uso di topiramato in gravidanza. Inoltre, con ogni confezione del farmaco sarà consegnata una scheda di allerta per la paziente e verrà aggiunto un avvertimento visivo sulla confezione esterna del farmaco.

Le raccomandazioni fanno seguito alla revisione dei dati condotta da parte del PRAC, tra cui tre recenti studi osservazionali ^{1,2,3}. Due di questi studi, che hanno utilizzato in gran parte gli stessi set di dati, suggeriscono che i bambini nati da madri con epilessia e che sono stati esposti al topiramato nel grembo materno possono avere un rischio da due a tre volte superiore di disturbi del neurosviluppo, in particolare disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), rispetto ai bambini nati da madri con epilessia che non assumono farmaci antiepilettici. Il terzo studio non ha evidenziato un aumento del rischio di questi esiti nei bambini nati da madri che assumevano topiramato durante la gravidanza, rispetto ai bambini nati da donne con epilessia che non assumevano farmaci antiepilettici.

Nella sua revisione, il PRAC ha confermato il noto aumento del rischio di difetti alla nascita e di crescita ridotta del nascituro quando le madri ricevono topiramato durante la gravidanza. Si verificheranno difetti alla nascita in 4-9 bambini su 100 nati da donne che assumono topiramato durante la gravidanza, rispetto a 1-3 bambini su 100 nati da donne che non assumono tale trattamento.

Inoltre, circa 18 bambini su 100 erano più piccoli e pesavano meno del previsto alla nascita quando le madri assumevano topiramato durante la gravidanza, rispetto a 5 bambini su 100 nati da madri senza epilessia e che non assumevano farmaci antiepilettici. Durante la revisione, il PRAC ha consultato anche un gruppo di esperti, rappresentanti dei pazienti e specialisti.

Le aziende che commercializzano questi medicinali sono inoltre tenute a condurre ulteriori studi sull'utilizzo del farmaco e effettuare sondaggi tra gli operatori sanitari e pazienti per valutare l'efficacia delle nuove misure.

Le raccomandazioni del PRAC saranno ora inviate al Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate - Umane (CMDh)⁴, che adotterà una posizione.

¹ 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.

² 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.

³ 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

⁴ The CMDh is a medicines regulatory body representing the European Union (EU) Member States, Iceland, Liechtenstein and Norway

Informazioni per i pazienti

- L'esposizione al topiramato nel grembo materno può causare difetti alla nascita nei bambini e i neonati esposti possono essere più piccoli e pesare meno del previsto alla nascita. L'esposizione al topiramato nel grembo materno può anche aumentare il rischio di problemi nello sviluppo delle funzioni cerebrali, come i disturbi dello spettro autistico, la disabilità intellettiva o il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)
- In caso di gravidanza o di rischio di gravidanza, esistono importanti restrizioni all'uso del topiramato.:
 - non deve assumere topiramato per prevenire l'emicrania o per la riduzione del peso corporeo se è incinta. Se sospetta una gravidanza, non deve assumere topiramato per queste condizioni, a meno che non utilizzi un metodo contraccettivo efficace.
 - se soffre di epilessia, non deve usare il topiramato in caso di gravidanza, a meno che non esistano altri trattamenti che consentano un controllo sufficiente delle crisi.
 - se soffre di epilessia e può rimanere incinta, non deve usare topiramato a meno che non utilizzi un metodo contraccettivo efficace. Se sta pianificando una gravidanza e topiramato è l'unico trattamento che le consente di controllare sufficientemente le crisi, deve parlarne con il suo medico, che le fornirà informazioni sui rischi dell'assunzione di topiramato durante la gravidanza e sui rischi di crisi epilettiche durante la gravidanza.
 - Se la paziente può rimanere incinta, il medico fornirà informazioni per far comprendere i rischi dell'assunzione del topiramato durante la gravidanza. Questo verrà fatto prima di iniziare l'assunzione di topiramato e almeno una volta all'anno durante il trattamento.
- Se può rimanere incinta, è necessario utilizzare sempre un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione di topiramato. Parlate con il vostro medico del metodo contraccettivo più adatto a voi durante l'assunzione di topiramato.
- Rivolgersi al medico se sta pianificando una gravidanza. Non interrompere l'uso di un metodo contraccettivo efficace prima di aver discusso con il medico un trattamento alternativo. Se sta assumendo topiramato per l'epilessia, non interrompa l'assunzione del farmaco senza aver consultato il medico, poiché ciò potrebbe causare danni a lei o al suo bambino non ancora nato.
- Informare immediatamente il medico in caso di gravidanza o se si pensa di essere incinta.

- In caso di domande o dubbi, è necessario parlarne con il proprio medico.

Informazioni per gli operatori sanitari

- È già noto che il topiramato può causare importanti malformazioni congenite e una riduzione della crescita fetale se usato durante la gravidanza. Dati recenti suggeriscono anche un possibile aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo in seguito all'uso di topiramato durante la gravidanza.
- Nella prevenzione dell'emicrania e come trattamento per la gestione del peso corporeo, il topiramato è controindicato in gravidanza. Il topiramato deve essere interrotto se la paziente rimane incinta o sta pianificando una gravidanza. Le pazienti in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con topiramato.
- Nel trattamento dell'epilessia, il topiramato è controindicato durante la gravidanza, a meno che non esista un'alternativa terapeutica adeguata. Il topiramato è inoltre controindicato nelle donne in età fertile affette da epilessia che non utilizzano un metodo contraccettivo altamente efficace. L'unica eccezione è rappresentata da una donna per la quale non esiste un'alternativa adeguata, ma che sta pianificando una gravidanza e che è stata pienamente informata sui rischi dell'assunzione di topiramato durante la gravidanza.
- Indipendentemente dall'indicazione, il topiramato deve essere utilizzato nelle donne in età fertile solo quando sono soddisfatte le seguenti condizioni del programma di prevenzione della gravidanza:
 - un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento;
 - consulenza sui rischi del trattamento con topiramato e sulla necessità di un metodo contraccettivo altamente efficace durante tutto il trattamento;
 - una revisione del trattamento in corso almeno una volta all'anno attraverso la compilazione di un modulo di consapevolezza dei rischi. Per confermare l'adozione di misure adeguate, i pazienti e i medici prescrittori dovranno compilare questo modulo all'inizio del trattamento e a ogni revisione annuale, nonché nel caso in cui la paziente stia pianificando una gravidanza o sia rimasta incinta. Occorre assicurarsi che la paziente sia pienamente informata e abbia compreso i rischi e le misure da adottare.
- Il trattamento con topiramato in pazienti potenzialmente fertili deve essere iniziato e supervisionato da un medico specialista nella gestione dell'epilessia o dell'emicrania. Il trattamento con topiramato/fentermina deve essere gestito da un medico specialista nella gestione del peso corporeo. 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 nuovamente valutato per confermare l'adozione delle misure sopra descritte.

Una Nota Informativa Importante diretta agli operatori sanitari (NII) sarà inviata a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano il farmaco. La NII sarà inoltre pubblicata su una pagina dedicata del sito web dell'EMA

Ulteriori informazioni sul medicinale

Il topiramato è usato da solo o insieme ad altri medicinali per prevenire le crisi epilettiche. Il medicinale viene utilizzato anche per prevenire l'emicrania e, in alcuni paesi dell'UE, per ridurre il peso corporeo in associazione a dose fissa con fentermina.

Il topiramato è disponibile nell'Unione Europea (UE) con vari nomi commerciali, inclusi Topamax, Topimax, Epitomax e diversi medicinali generici. In alcuni paesi dell'UE il topiramato è disponibile in combinazione con fentermina come Qsiva.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione sul topiramato è stata avviata su richiesta dell'agenzia dei medicinali francese, ai sensi [dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE](#). Tale valutazione è correlata ad una [revisione di un segnale di sicurezza](#) iniziata a luglio 2022 e conclusa a Settembre 2022.

La revisione è stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che formulato una serie di raccomandazioni. Poiché i medicinali contenenti topiramato sono tutti autorizzati a livello nazionale, le raccomandazioni del PRAC saranno trasmesse al Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate – ad uso umano (CMDh), che adotterà una posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Ha il compito di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali in tutta l'UE.