

COMUNICAT DE PRESĂ
Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din
România prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a
comunicatului de presă al Agenției Europene pentru Medicamente (European
Medicines Agency - EMA):
PRAC recomandă noi măsuri pentru a evita expunerea în timpul sarcinii la
medicamente care conțin topiramat

1 Septembrie 2023
EMA/384677/2023

Restricții suplimentare privind utilizarea topiramat; implementarea unui program de prevenire a sarcinii

Comitetul privind siguranța al EMA (PRAC) recomandă noi măsuri pentru evitarea expunerii fetale intrauterine la medicamente care conțin topiramat, deoarece topiramatul poate crește riscul apariției unor tulburări de neurodezvoltare la copii ca urmare a acestei expuneri. Se cunoaște deja faptul că topiramat provoacă malformații congenitale grave, atunci când este utilizat în timpul sarcinii.

Medicamentele care conțin topiramat sunt utilizate în Uniunea Europeană (UE) pentru tratamentul epilepsiei și prevenirea apariției migrenelor. În unele țări ale UE, medicamentul este utilizat și în combinație cu fentermină, pentru reducerea greutatei corporale*. În prezent, topiramatul nu trebuie utilizat pentru prevenirea migrenei sau controlul greutatei corporale la femeile gravide, iar femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente atunci când utilizează topiramat.

Pentru pacientele care utilizează topiramat pentru tratamentul epilepsiei, PRAC recomandă, în prezent, ca medicamentul să nu fie utilizat în timpul sarcinii decât dacă nu este disponibil un alt tratament adecvat.

De asemenea, PRAC recomandă măsuri suplimentare, sub forma unui program de prevenire a sarcinii, pentru a evita expunerea intrauterină la topiramat. Aceste măsuri vor informa orice femeie sau fată cu potențial fertil despre riscurile utilizării topiramatului în timpul sarcinii și despre necesitatea de a evita să rămână gravidă în timpul administrării acestuia.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se asigure că toate pacientele care pot rămâne gravide sunt pe deplin conștiente de riscurile utilizării topiramatului în

timpul sarcinii. Trebuie luate în considerare opțiuni de tratament alternative, iar necesitatea tratamentului cu topiramat trebuie reevaluată cel puțin o dată pe an.

Informațiile despre produs pentru medicamentele care conțin topiramat vor fi actualizate, pentru a evidenția suplimentar riscurile și măsurile care trebuie luate. Pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății li se vor pune la dispoziție materiale educaționale cu privire la riscurile utilizării topiramatului în timpul sarcinii, iar pacienților li se vor pune la dispoziție un card de pacient împreună cu fiecare prospect. O atenționare va fi adăugată și pe ambalajul secundar al medicamentului, în funcție de decizia de la nivel național.

Recomandările au fost emise în urma evaluării de către PRAC a datelor disponibile, inclusiv a celor provenite din trei studii observaționale recente ^{1,2,3}. Două dintre aceste studii, care au folosit în mare parte aceleași seturi de date, sugerează că copiii născuți din mame cu epilepsie și care au fost expuși intrauterin la topiramat pot prezenta un risc de două până la trei ori mai mare de a dezvolta tulburări de neurodezvoltare, îndeosebi tulburări din spectrul autismului, dizabilitate intelectuală sau tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), în comparație cu copiii născuți din mame care au epilepsie și nu iau medicamente antiepileptice. Cel de-al treilea studiu nu a arătat existența unui risc crescut de apariție a acestor tulburări la copiii născuți din mame expuse la topiramat în timpul sarcinii, în comparație cu copiii născuți de femei cu epilepsie care nu iau medicamente antiepileptice.

În cadrul evaluării sale, PRAC a confirmat riscul crescut de apariție a malformațiilor congenitale și a restricțiilor de creștere fetală, în cazul copiilor ai căror mame iau topiramat în timpul sarcinii. Malformațiile congenitale vor apărea la 4 până la 9 copii din 100 de copii născuți de femei care iau topiramat în timpul sarcinii, comparativ cu 1 până la 3 copii din 100 de copii născuți de femei care nu urmează un astfel de tratament. În plus, aproximativ 18 copii din 100 au fost mai mici și au avut o greutate mai mică la naștere decât fusese așteptat, atunci când mamele au luat topiramat în timpul sarcinii, comparativ cu 5 copii din 100 de copii născuți de mame fără epilepsie și care nu luaseră medicamente antiepileptice.

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 Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

În timpul evaluării, PRAC a consultat și un grup de experți, reprezentanți ai pacienților și specialiști.

Companiile care comercializează medicamente care conțin topiramat trebuie să efectueze un studiu de utilizare a medicamentelor și sondaje ale profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților pentru a evalua eficacitatea noilor măsuri.

Recomandările PRAC vor fi trimise Grupului de Coordonare pentru Recunoaștere Reciprocă și Proceduri Descentralizate – Uman⁴ (CMDh), care va adopta o poziție.

Informații pentru pacienți

- Expunerea intrauterină la topiramat poate provoca malformații congenitale la copii, iar nou-născuții expuși pot fi mai mici și pot avea o greutate mai mică la naștere decât cea acceptată. Expunerea intrauterină la topiramat poate crește, de asemenea, riscul apariției unor tulburări de dezvoltare neurologică, precum: tulburări din spectrul autismului, dizabilitate intelectuală sau tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD).
- Dacă sunteți gravidă sau ați putea rămâne gravidă, există restricții importante referitoare la utilizarea topiramatului:
 - nu trebuie să utilizați topiramat pentru a preveni apariția migrenei sau pentru a vă gestiona greutatea corporală, dacă sunteți gravidă. Dacă există posibilitatea de a rămâne gravidă, nu trebuie să utilizați topiramat pentru aceste afecțiuni decât în cazul în care utilizați metode contraceptive cu eficiență înaltă.
 - dacă aveți epilepsie, nu trebuie să utilizați topiramat dacă sunteți gravidă, decât în cazul în care nu există alte tratamente care să vă ofere un control suficient al convulsiilor.
 - dacă aveți epilepsie și puteți rămâne gravidă, nu trebuie să utilizați topiramat decât dacă utilizați o metodă contraceptivă cu eficiență înaltă. Dacă intenționați să rămâneți însărcinată și topiramat este singurul tratament care vă oferă un control suficient al convulsiilor, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, care vă va oferi informații despre riscurile utilizării

⁴ CMDh este un organism de reglementare în domeniul medicamentului, care reprezintă statele membre ale UE, Islanda, Liechtenstein și Norvegia.

topiramatului în timpul sarcinii și despre riscurile apariției convulsiilor în timpul sarcinii.

- Dacă sunteți o pacientă care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va oferi informații care să vă ajute să înțelegeți riscurile utilizării topiramat în timpul sarcinii. Acest lucru se va face înainte de a începe să luați topiramat și cel puțin o dată pe an în timpul tratamentului.
- Dacă există posibilitatea de a rămâne gravidă, trebuie să utilizați întotdeauna o metodă contraceptivă eficientă în timp ce luați topiramat. Discutați cu medicul dumneavoastră ce metodă contraceptivă vi se potrivește pentru perioada în care luați topiramat.
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă. Nu încetați să utilizați o metodă contraceptivă eficientă înainte de a discuta cu medicul despre un tratament alternativ. Dacă luați topiramat pentru tratamentul epilepsiei și credeți că ați putea fi gravidă, nu încetați să luați medicamentul fără a vă consulta medicul, întrucât acest lucru ar putea dăuna dumneavoastră sau copilului dumneavoastră nenăscut.
- Anunțați imediat medicul dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.
- Dacă aveți întrebări sau nelămuriri, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Este deja cunoscut faptul că topiramat poate provoca malformații congenitale majore și restricții de creștere fetală atunci când este utilizat în timpul sarcinii. Date recente sugerează, de asemenea, un risc posibil crescut de apariție a unor tulburări de neurodezvoltare în urma utilizării topiramatului în timpul sarcinii.
- Topiramat este contraindicat în timpul sarcinii pentru prevenirea migrenei și ca tratament pentru controlul greutății. Administrarea topiramatului trebuie întreruptă dacă pacienta rămâne gravidă sau intenționează să rămână gravidă. Pacientele cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu topiramat.
- În tratamentul epilepsiei, topiramat este, de asemenea, contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există o alternativă de tratament adecvată. Totodată, topiramat este contraindicat femeilor aflate la vârsta fertilă care au

epilepsie și care nu utilizează metode contraceptive cu eficiență înaltă. Singura excepție sunt femeile pentru care nu există o terapie alternativă potrivită, dar care intenționează să rămână gravide și care au fost pe deplin informate despre riscurile de utilizare a topiramatului în timpul sarcinii.

- Indiferent de indicație, topiramat trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă numai atunci când sunt îndeplinite următoarele condiții ale programului de prevenire a sarcinii:
 - efectuarea unui test de sarcină înainte de începerea tratamentului;
 - consiliere cu privire la riscurile tratamentului cu topiramat și necesitatea unei contracepții cu eficiență înaltă pe tot parcursul tratamentului;
 - o revizuire a tratamentului în curs, cel puțin o dată pe an, efectuată prin completarea unui formular de conștientizare a riscurilor. Pentru a confirma faptul că au fost luate măsuri adecvate, pacientele și medicii prescriptori vor parcurge acest formular la începutul tratamentului și la fiecare control anual și, în plus, în situația în care o pacientă intenționează să rămână gravidă sau a rămas gravidă. Medicii prescriptori trebuie să se asigure că respectiva pacientă este pe deplin informată și a înțeles riscurile și măsurile care trebuie luate.
- Tratamentul cu topiramat la pacientele cu potențial fertil trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea epilepsiei sau migrenei. Tratamentul cu topiramat/fentermină trebuie să fie efectuat de un medic specializat în gestionarea greutății. Opțiuni terapeutice alternative trebuie luate în considerare, iar necesitatea tratamentului trebuie reevaluată împreună cu pacienta, cel puțin o dată pe an. Tratamentul în curs trebuie reevaluat pentru a se confirma faptul că măsurile prezentate mai sus au fost luate.

O comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, care va include recomandările de mai sus, va fi trimisă în timp util către profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu, eliberează sau administrează acest medicament. Această comunicare va fi, de asemenea, publicată pe o [pagină specială](#) de pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Mai multe informații despre medicament

Topiramat este utilizat fie singur, fie în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul epilepsiei. Medicamentul este, de asemenea, utilizat pentru prevenirea migrenei și, în unele state membre ale UE, pentru reducerea greutății corporale, în combinație cu o doză fixă de fentermină.

Topiramate este disponibil în UE sub diferite denumiri comerciale, inclusiv Topamax, Topimax, Epiotomax și mai multe medicamente generice. În unele țări din UE, topiramate este disponibil în combinație cu fentermină, având denumirea de Qsiva.

Mai multe informații despre procedură

Evaluarea topiramatului a fost inițiată la solicitarea autorității competente din Franța, în conformitate cu [Articolul 31 al Directivei 2001/83/CE](#) și este în legătură cu evaluarea unui semnal de siguranță care a început în [iulie 2022](#) și s-a încheiat în septembrie 2022.

Evaluarea a fost efectuată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) al EMA, comitet responsabil pentru evaluarea problemelor privind siguranța medicamentelor de uz uman, care a făcut un set de recomandări. Întrucât toate medicamentele care conțin topiramate sunt autorizate la nivel național, recomandările PRAC vor fi transmise Grupului de Coordonare pentru Recunoaștere Reciprocă și Proceduri Descentralizate – Uman (CMDh), care va adopta o poziție. CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia. Acesta este responsabil de asigurarea standardelor de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale în întreaga UE.

*Notă ANMDMR: Medicament care conține combinația de substanțe active topiramate și fentermină, indicat pentru reducerea greutateii corporale, nu are autorizație de punere pe piață în România.