



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 octombrie 2023
EMA/455917/2023

Noi măsuri de evitare a expunerii la topiramat în timpul sarcinii

Restricții suplimentare privind utilizarea; instituirea unui program de prevenire a sarcinii

La 11 octombrie 2023, CMDh¹ a aprobat noile măsuri recomandate în septembrie de Comitetul pentru siguranță al EMA (PRAC) pentru evitarea expunerii intrauterine a fătului la medicamentele care conțin topiramat, deoarece medicamentul poate mări riscul de probleme de dezvoltare neurologică după expunerea în timpul sarcinii. Se cunoaște deja că topiramatul cauzează malformații grave când se utilizează în timpul sarcinii.

Medicamentele care conțin topiramat se utilizează în Uniunea Europeană (UE) pentru tratamentul epilepsiei și prevenirea migrenei. În unele țări din UE, medicamentul se utilizează și în combinație cu fentermina pentru scăderea în greutate. În prezent, topiramatul este contraindicat pentru prevenirea migrenei sau gestionarea greutății în timpul sarcinii, iar pacientele care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă, dacă iau topiramat.

La pacientele care utilizează topiramat pentru tratamentul epilepsiei, medicamentul este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există niciun alt tratament adecvat disponibil.

CMDh a convenit, de asemenea, asupra unor măsuri suplimentare, sub forma unui program de prevenire a sarcinii, pentru a evita expunerea intrauterină a fătului la topiramat. Aceste măsuri vor informa orice femeie sau fată care poate avea copii cu privire la riscurile administrării de topiramat în timpul sarcinii și la necesitatea de a evita o sarcină în timpul tratamentului cu topiramat.

Personalul medical trebuie să se asigure că toate pacientele care pot rămâne gravide sunt pe deplin conștiente de riscurile administrării de topiramat în timpul sarcinii. Trebuie avute în vedere alte opțiuni de tratament, iar necesitatea tratamentului cu topiramat trebuie reevaluată cel puțin o dată pe an.

Informațiile referitoare la medicamentele care conțin topiramat vor fi actualizate pentru a evidenția și mai mult riscurile și măsurile care trebuie luate. Pacientelor și personalului medical li se vor furniza materiale educaționale cu privire la riscurile administrării de topiramat în timpul sarcinii, iar pacientelor li se va furniza un card pentru pacient împreună cu fiecare cutie de medicament. De asemenea, pe ambalajul exterior al medicamentului va fi adăugată o atenționare vizibilă.

¹CMD(h) este un organism de reglementare în domeniul medicamentelor care reprezintă statele membre ale Uniunii Europene (UE), Islanda, Liechtenstein și 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

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Aceste măsuri sunt urmarea unei reevaluări a datelor disponibile de către PRAC, printre care trei studii observaționale recente^{2,3,4}. Două dintre aceste studii, care au utilizat în mare măsură aceleași seturi de date, sugerează că copiii născuți de mame cu epilepsie și care au fost expuși la topiramat în perioada intrauterină pot avea un risc de tulburări de dezvoltare neurologică de două până la trei ori mai mare, în special tulburări din spectrul autismului, handicap intelectual sau tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), în comparație cu copiii născuți de mame cu epilepsie care nu iau medicamente antiepileptice. Al treilea studiu nu a arătat un risc mai mare de apariție a acestor efecte la copiii născuți de mame expuse la topiramat în timpul sarcinii, în comparație cu copiii născuți de femei cu epilepsie care nu iau medicamente antiepileptice.

În evaluarea sa, PRAC a confirmat riscul mai mare cunoscut de malformații și de încetinire a creșterii fătului când mamele primesc topiramat în timpul sarcinii. Vor apărea malformații la 4 până la 9 din 100 de copii născuți de femei care iau topiramat în timpul sarcinii, în comparație cu 1 până la 3 din 100 de copii născuți de femei care nu iau acest tratament. În plus, aproximativ 18 copii din 100 au fost mai mici și au avut o greutate mai mică decât se preconiza la naștere când mamele au luat topiramat în timpul sarcinii, în comparație cu 5 copii din 100, născuți de mame fără epilepsie și care nu au luat medicamente antiepileptice.

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

Companiile care comercializează topiramatul trebuie să efectueze un studiu privind utilizarea medicamentului și sondaje în rândul personalului medical și al pacienților pentru a evalua eficacitatea noilor măsuri.

După adoptarea recomandărilor PRAC de către CMDh, aceste măsuri vor fi puse în aplicare în toate statele membre în care sunt autorizate medicamentele care conțin topiramat.

Informații pentru pacienți

- Expunerea la topiramat în uter poate cauza malformații la făt, iar nou-născuții expuși pot fi mai mici și pot avea o greutate mai mică decât cea preconizată la naștere. Expunerea la topiramat în uter poate mări, de asemenea, riscul de probleme de dezvoltare a funcției creierului, cum sunt tulburările din spectrul autismului, handicapul intelectual sau tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD).
- Dacă sunteți gravidă sau puteți rămâne gravidă, există restricții importante privind utilizarea topiramatului:
 - Nu puteți folosi topiramat pentru prevenirea migrenei sau pentru gestionarea greutății dacă sunteți gravidă. Dacă puteți rămâne gravidă, nu puteți folosi topiramat pentru aceste afecțiuni decât dacă utilizați o metodă contraceptivă foarte eficace.

² Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability (Asocierea dintre expunerea prenatală la medicamente anticonvulsive și riscul de autism și handicap intelectual). *JAMA Neurol.* 1 iulie 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 (Expunerea prenatală la medicamente anticonvulsive și incidența tulburărilor psihiatrice din perioada copilăriei și adolescenței). *JAMA Neurol.* 1 iunie 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 (Topiramatul în timpul sarcinii și riscul de tulburări de dezvoltare neurologică la copii). În: Rezumate ale ICPE 2022, a 38-a Conferință internațională privind farmacoepidemiologia și gestionarea riscurilor terapeutice (ICPE), Copenhaga, Danemarca, 26-28 august 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 supl 2:3-678, rezumatul 47.

- Dacă aveți epilepsie, nu puteți lua topiramat când sunteți gravidă, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente care să vă asigure un control suficient al crizelor convulsive.
- Dacă aveți epilepsie și puteți rămâne gravidă, nu luați topiramat decât dacă utilizați o metodă contraceptivă foarte eficientă. Dacă intenționați să rămâneți gravidă și topiramatul este singurul tratament care vă asigură un control suficient al crizelor convulsive, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, care vă va oferi informații cu privire la riscurile de folosire a topiramatului în timpul sarcinii și la riscurile de crize convulsive în timpul sarcinii.
- Dacă sunteți o pacientă care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va furniza informații ca să înțelegeți riscurile de folosire a topiramatului în timpul sarcinii. Veți fi informată înainte de a începe să luați topiramat și cel puțin o dată pe an în timpul tratamentului.
- Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să folosiți întotdeauna o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului cu topiramat. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă potrivită pentru dumneavoastră pe durata tratamentului cu topiramat.
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă. Nu încetați să utilizați o metodă contraceptivă eficientă până când nu ați discutat despre alte tratamente cu medicul dumneavoastră. Dacă luați topiramat pentru epilepsie, nu întrerupeți administrarea medicamentului fără a discuta cu medicul dumneavoastră, deoarece acest lucru ar putea afecta fătul sau pe dumneavoastră.
- Discutați cu medicul dumneavoastră imediat ce rămâneți gravidă sau dacă credeți că ați putea fi gravidă.
- Dacă aveți întrebări sau motive de îngrijorare, trebuie să le discutați cu medicul dumneavoastră.

Informații pentru personalul medical

- Se cunoaște deja că topiramatul poate cauza malformații majore și întârzierea creșterii intrauterine când se utilizează în timpul sarcinii. Date recente sugerează și o posibilă creștere a riscului de tulburări de dezvoltare neurologică după utilizarea topiramatului în timpul sarcinii.
- Topiramatul este contraindicat în timpul sarcinii pentru prevenirea migrenei și ca tratament pentru gestionarea greutății. Administrarea topiramatului trebuie întreruptă dacă pacienta rămâne gravidă sau intenționează să rămână gravidă. Paciente aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului și cel puțin 4 săptămâni după oprirea tratamentului cu topiramat.
- Topiramatul este contraindicat în timpul sarcinii pentru tratamentul epilepsiei, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente adecvate. De asemenea, topiramatul este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă, cu epilepsie, care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente. Singura excepție o reprezintă femeile pentru care nu există alte tratamente adecvate, dar care intenționează să rămână gravide și care au fost informate cu privire la toate riscurile de administrare a topiramatului în timpul sarcinii.
- Indiferent de indicație, topiramatul se utilizează la femeile aflate la vârsta fertilă numai dacă sunt îndeplinite următoarele condiții ale programului de prevenire a sarcinii:
 - un test de sarcină înainte de începerea tratamentului;
 - consiliere cu privire la riscurile tratamentului cu topiramat și la necesitatea unei metode contraceptive foarte eficiente pe tot parcursul tratamentului;

- revizuirea tratamentului în curs, cel puțin o dată pe an, prin completarea unui formular de informare cu privire la riscuri.

Pentru a garanta că s-au luat măsurile adecvate, pacientele și medicii care prescriu medicamentul vor parcurge acest formular la începutul tratamentului și la fiecare reevaluare anuală, precum și dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă. Trebuie să se asigure că pacienta este pe deplin informată și că înțelege riscurile și măsurile care trebuie luate.

- Tratamentul cu topiramat al pacientelor aflate la vârsta fertilă trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea terapeutică a epilepsiei sau a migrenei. Tratamentul cu topiramat/fentermină trebuie gestionat de un medic cu experiență în gestionarea greutății. Trebuie avute în vedere alte opțiuni de tratament, iar necesitatea tratamentului trebuie reevaluată împreună cu pacienta cel puțin o dată pe an. Tratamentul în curs trebuie reevaluat pentru a garanta că au fost luate măsurile descrise mai sus.

Se va trimite în timp util o comunicare directă personalului medical care prescrie, eliberează sau administrează medicamentul. Această comunicare va fi publicată și pe [pagina dedicată](#) de pe site-ul EMA.

Informații suplimentare despre medicament

Topiramatul se utilizează în monoterapie sau împreună cu alte medicamente pentru prevenirea crizelor epileptice. Medicamentul se utilizează, de asemenea, pentru prevenirea migrenei și, în unele țări din UE, pentru scăderea în greutate în asociere cu fentermină în doză fixă.

Topiramatul este disponibil în UE sub diferite denumiri comerciale, precum Topamax, Topimax, Epitomax, și sub formă de mai multe medicamente generice. În unele țări din UE, topiramatul este disponibil în asociere cu fentermină sub denumirea de Qsiva.

Informații suplimentare despre procedură

Evaluarea topiramatalui a fost inițiată la cererea agenției franceze pentru medicamente, în temeiul [articolului 31 din Directiva 2001/83/CE](#). Aceasta este legată de evaluarea semnalului de siguranță care a fost inițiată în [Iulie 2022](#) și s-a încheiat în septembrie 2022.

Evaluarea a fost efectuată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), comitetul responsabil pentru evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman, care a făcut o serie de recomandări. Deoarece toate medicamentele care conțin topiramat sunt autorizate la nivel național, recomandările PRAC au fost transmise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh). CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia, și care răspunde de asigurarea unor standarde de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale pe întreg teritoriul UE.

Întrucât poziția CMDh a fost adoptată prin consens, măsurile vor fi puse în aplicare direct de către statele membre în care sunt autorizate aceste medicamente.