

Circular Informativa

N.º 092/CD/550.20.001

Data: 12/09/2023

Assunto: **Medicamentos contendo Topiramatoⁱ - Novas medidas para evitar a exposição durante a gravidez:** Restrições adicionais à utilização e implementação de um programa de prevenção da gravidez

Para: Divulgação geral

Contacto: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373;
E-mail: cimi@infarmed.pt; Linha do Medicamento: 800 222 444

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), recomenda novas medidas para evitar a exposição intrauterina a medicamentos contendo topiramato, devido ao risco de problemas de desenvolvimento neurológico nas crianças após o nascimento. O topiramato é já conhecido por causar defeitos congénitos graves quando utilizado durante a gravidez.

Os medicamentos contendo topiramato são utilizados na União Europeia (EU) para o tratamento da epilepsia e para a prevenção da enxaqueca e, em alguns países, em combinação com fentermina para redução do peso. Atualmente, o topiramato não deve ser utilizado para prevenir enxaquecas ou controlar o peso corporal durante a gravidez e as doentes com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceutivo eficaz quando utilizam topiramato.

Para as doentes que utilizam topiramato para o tratamento da epilepsia, recomenda-se agora que o medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se não existir outro tratamento adequado disponível.

Recomenda-se igualmente a implementação de um programa de prevenção da gravidez com o objetivo de reduzir o risco de exposição *in utero* ao topiramato.

Estas recomendações destinam-se a informar qualquer mulher com potencial para engravidar sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez e sobre a necessidade de evitar engravidar enquanto estiver a tomar topiramato.

Os profissionais de saúde devem garantir que todas as doentes que podem engravidar estão plenamente conscientes dos riscos de tomar topiramato durante a gravidez. Devem ser consideradas

opções de tratamento alternativas e a necessidade de tratamento com topiramato deve ser reavaliada pelo menos anualmente.

O Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo dos medicamentos contendo topiramato será atualizado para realçar os riscos e as medidas a tomar. Adicionalmente serão disponibilizados materiais educacionais para doentes e profissionais de saúde sobre os riscos da utilização do topiramato durante a gravidez e estará disponível um cartão de doente em cada embalagem de medicamento. Será também adicionada uma advertência visível na cartongem do medicamento.

Estas recomendações surgem na sequência de uma revisão de segurança efetuada pelo PRAC de todos os dados disponíveis, incluindo três estudos observacionais recentes^{ii, iii, iv}. Dois destes estudos, que utilizaram em grande parte os mesmos conjuntos de dados, sugerem que as crianças nascidas de mães com epilepsia que foram expostas ao topiramato *in utero*, podem ter um risco duas a três vezes maior de perturbações do desenvolvimento neurológico, em particular perturbações do espectro do autismo, deficiência intelectual ou perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), em comparação com as crianças nascidas de mães com epilepsia que não faziam medicação antiepilética. O terceiro estudo não demonstrou um risco acrescido destes resultados em crianças nascidas de mães expostas ao topiramato durante a gravidez, quando comparadas com crianças de mães com epilepsia não expostas a um medicamento antiepilético.

Esta revisão de segurança confirmou os riscos já conhecidos de malformações congénitas e redução do crescimento do feto quando as mães tomam topiramato durante a gravidez. As anomalias congénitas ocorreram em 4 a 9 em cada 100 crianças nascidas de mulheres que tomavam topiramato durante a gravidez, em comparação com 1 a 3 em cada 100 crianças nascidas de mulheres que não faziam este tratamento. Além disso, cerca de 18 em cada 100 crianças eram mais pequenas e pesavam menos do que o esperado à nascença quando as mães tinham tomado topiramato durante a gravidez, em comparação com 5 em cada 100 crianças nascidas de mães sem epilepsia e que não faziam medicação antiepilética.

Durante a revisão foi consultado um grupo de peritos, representantes dos doentes e especialistas.

Foi ainda solicitado às empresas que comercializam o topiramato a realização de um estudo de utilização do medicamento e inquéritos aos profissionais de saúde e doentes para avaliar a efetividade das novas medidas implementadas e o nível de conhecimento dos profissionais de saúde e dos doentes sobre os riscos e as novas medidas de minimização do risco.

As recomendações do PRAC serão seguidamente enviadas ao Grupo de Coordenação de Reconhecimento Mútuo e Procedimentos Descentralizados – Humanos (CMDh), o qual adotará uma posição.

Assim, a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte:

Informação para os profissionais de saúde

- O topiramato está contraindicado na prevenção da enxaqueca e como tratamento para controlo do peso durante a gravidez. O topiramato deve ser descontinuado se a doente engravidar ou se estiver a planear engravidar. As doentes com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 4 semanas após a interrupção do tratamento com topiramato.
- O topiramato está contraindicado no tratamento da epilepsia durante a gravidez, exceto se não existir uma alternativa de tratamento adequada. O topiramato está igualmente contraindicado em mulheres com epilepsia e com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes. É incluída uma exceção para mulheres para as quais não existe alternativa adequada, mas que planeiam uma gravidez e que estão plenamente informadas sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez.
- Independentemente da indicação, o topiramato só deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar se estiverem reunidas as condições de um programa de prevenção da gravidez:
 - ✓ um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento;
 - ✓ aconselhamento sobre os riscos do tratamento com topiramato e a necessidade de efetuar contraceção altamente eficaz durante o tratamento;
 - ✓ revisão do tratamento em curso, pelo menos anualmente, através do preenchimento de um formulário de sensibilização para os riscos. Para confirmar que foram tomadas as medidas adequadas, as doentes e os prescritores devem preencher este formulário no início do tratamento e em cada revisão anual, e se a doente planear uma gravidez ou tiver engravidado. Deve assegurar-se que a doente está plenamente informada e compreendeu os riscos e as medidas a tomar.
- O tratamento com topiramato em doentes com potencial para engravidar deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da epilepsia ou enxaqueca. O tratamento com topiramato/fentermina deve ser efetuado por um médico com experiência no

controlo do peso. Devem ser consideradas opções terapêuticas alternativas e a necessidade de tratamento deve ser reavaliada em conjunto com o doente, pelo menos anualmente. O tratamento em curso deve ser reavaliado para confirmar que as medidas acima descritas foram adotadas.

Os profissionais de saúde (que prescrevem, dispensam ou administram estes medicamentos) irão receber oportunamente uma comunicação (DHPC) resumindo o resultado desta revisão de segurança. A DHPC estará também disponível no site do Infarmed (INFOMED), na ficha dos respetivos medicamentos.

Informação para os doentes

- Se estiver grávida ou tiver potencial para engravidar, existem restrições importantes à utilização de topiramato:
 - ✓ Se estiver grávida, não deve utilizar estes medicamentos para prevenir enxaqueca ou controlar o seu peso. Se tem potencial para engravidar, não deve utilizar topiramato para estas indicações, a menos que esteja a utilizar um método contraceutivo altamente eficaz.
 - ✓ Se tiver epilepsia, não deve utilizar topiramato se estiver grávida, a menos que não existam outros tratamentos que lhe permitam um controlo suficiente das convulsões.
 - ✓ Se tem epilepsia e tem potencial para engravidar, não deve tomar topiramato a não ser que esteja a utilizar um método contraceutivo altamente eficaz. Se está a planear engravidar e o topiramato é o único tratamento que lhe permite um controlo suficiente da epilepsia, deve falar com o seu médico, que lhe dará informações sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez e sobre os riscos de convulsões durante a gravidez.
- Se for uma doente que tem potencial para engravidar, o seu médico fornecer-lhe-á informações para que compreenda os riscos de tomar topiramato durante a gravidez. Isto será feito antes de começar a tomar topiramato e pelo menos uma vez por ano durante o tratamento.
- Se tem potencial para engravidar, deve utilizar sempre um método contraceutivo eficaz enquanto estiver a tomar topiramato. Fale com o seu médico sobre qual o método contraceutivo mais adequado para si enquanto estiver a tomar topiramato.
- Fale com o seu médico se estiver a planear engravidar. Não interrompa a utilização de contraceutivos eficazes até ter discutido um tratamento alternativo com o seu médico. Se

estiver a tomar topiramato para a epilepsia, não pare de tomar o medicamento sem consultar o seu médico, pois isso pode causar danos a si ou ao seu feto.

- Informe imediatamente o seu médico se estiver grávida ou se pensar que pode estar grávida.
- Se tiver quaisquer dúvidas ou preocupações sobre o seu tratamento, fale com o seu médico.

Relembra-se a importância de notificar ao Sistema Nacional de Farmacovigilância quaisquer suspeitas de reações adversas, em particular reações graves ou não identificadas previamente na informação do medicamento, diretamente através do [Portal RAM](#).

O Vice-Presidente do Conselho Diretivo

(Carlos Lima Alves)

ⁱ Medicamentos contendo Topiramato comercializados em Portugal: Topamax, Topiramato Alter; Topiramato Aurovitas; Topiramato Ciclum; Topiramato Farmoz; Topiramato Genedec; Topiramato Generis; Topiramato Teva; Topiramato toLife; Topiramato Tomix; Topiramato Wynn.

ⁱⁱ 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.

ⁱⁱⁱ 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.

^{iv} 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.