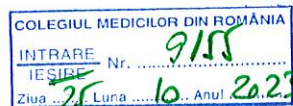




MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro



Către,

**COLEGIUL MEDICILOR DIN ROMÂNIA**  
**Domnului Președinte Prof. Univ. Dr. Daniel Coriu**

25 33399E  
10 2023

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și companiile Teva Pharmaceuticals S.R.L., Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H și Arena Group SA, pentru înștiințarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la ***noi restricții pentru a preveni expunerea în timpul sarcinii la medicamentele care conțin topiramat.***

Compania Teva Pharmaceuticals S.R.L., în colaborare cu Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H și Arena Group SA, în calitate de deținători ai autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin topiramat (Topiramat Teva, Topilex și respectiv Topiramat ARENA), va iniția informarea în legătură cu acest aspect a profesioniștilor din domeniul sănătății, prin intermediul documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”, conform planului de comunicare agreat.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDMR a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDMR va publica pe website (www.anm.ro) aceeași informație, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Menționăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția farmaceutică și dispozitive medicale, Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Colegiului Farmaciștilor din România.

**VICEPRESEDINTE**  
**Elena Valeria BRODEALĂ**



## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Octombrie 2023

### Topiramat – Noi restricții pentru a preveni expunerea în timpul sarcinii

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMMDMR), deținătorii de autorizație de punere pe piață pentru medicamentele care conțin topiramat doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

#### Rezumat

- Topiramatul poate provoca malformații congenitale majore și restricție de creștere a fătului atunci când este utilizat în timpul sarcinii. Date recente sugerează, de asemenea, un risc posibil crescut de tulburări de neurodezvoltare, inclusiv tulburări de spectru autist, dizabilitate intelectuală și tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD) în urma utilizării topiramatului în timpul sarcinii.
- Pentru medicamentele care conțin topiramat indicate în tratamentul epilepsiei se introduc noi contraindicații:
  - în sarcină, cu excepția cazului în care nu există un tratament alternativ adecvat;
  - la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente. Singura excepție este o femeie pentru care nu există o alternativă potrivită, dar care plănuiește o sarcină și care este pe deplin informată despre riscurile de a lua topiramat în timpul sarcinii.
- În cazul medicamentelor care conțin topiramat indicate în profilaxia cefaleei migrenoase există deja contraindicația de administrare în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente.
- Tratamentul copiilor de gen feminin și al femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea epilepsiei sau migrenei. Necesitatea de continuare a tratamentului cu topiramat trebuie reevaluată cel puțin o dată pe an.

- **Din cauza unei potențiale interacțiuni medicamentoase, femeile care utilizează contraceptive hormonale sistemice trebuie sfătuite să folosească și o metodă contraceptivă de barieră.**
- **Pentru femeile aflate la vârsta fertilă care utilizează în prezent topiramat, tratamentul trebuie reevaluat pentru a confirma respectarea programului de prevenire a sarcinii.**

#### *Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță*

Topiramatul este indicat ca:

- Monoterapie la adulți, adolescenți și copii peste 6 ani cu convulsii parțiale cu sau fără convulsii secundare generalizate și convulsii tonico-clonice primar generalizate.
- Terapie adjuvantă la copii cu vârsta de 2 ani și peste, adolescenți și adulți cu convulsii inițial parțiale cu sau fără generalizare secundară sau convulsii tonico-clonice primar generalizate și pentru tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.
- Prevenția cefaleei migrenoase la adulți după o evaluare atentă a posibilelor opțiuni alternative de tratament. Topiramatul nu este destinat tratamentului în faza acută.

Datele din două studii observaționale efectuate pe populație (1, 2) efectuate în mare parte în același set de date din țările nordice sugerează că poate exista o prevalență de 2 până la 3 ori mai mare a tulburărilor din spectrul autismului, a dizabilității intelectuale sau a tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD) la aproape 300 de copii ai mamelor cu epilepsie, expuși intrauterin la topiramat, comparativ cu copii ai mamelor cu epilepsie și care nu au fost expuși intrauterin la un medicament antiepileptic (AED).

Un al treilea studiu observațional de cohortă (3) din S.U.A. nu a sugerat o incidență cumulativă crescută a acestor rezultate la copii până la vârsta de 8 ani la aproximativ 1000 de copii ai mamelor cu epilepsie, expuși la topiramat intrauterin, în comparație cu copii ai mamelor cu epilepsie și care nu au fost expuși intrauterin la un medicament antiepileptic.

Este deja bine cunoscut faptul că topiramatul poate provoca malformații congenitale majore și restricție de creștere a fătului atunci când este utilizat în timpul sarcinii:

- Sugarii expuși la monoterapie cu topiramat intrauterin au un risc de aproximativ 3 ori mai mare de malformații congenitale majore, inclusiv labia/palatina despicătură, hipospadias și anomalii care implică diferite sisteme ale corpului, comparativ cu un grup de referință care nu a fost expus la medicamente antiepileptice. Riscurile absolute de malformații congenitale majore în urma expunerii la topiramat au fost raportate în intervalul de 4,3% (1,4% în grupul de referință) până la 9,5% (3% în grupul de referință) (4).
- Datele din registrele de sarcină au indicat o prevalență mai mare a greutateii mici la naștere (< 2.500 grame) pentru vârsta gestațională (SGA; definită ca greutate la naștere sub percentila 10 corectată pentru vârsta gestațională, stratificată după sex) pentru monoterapia cu topiramat. În Registrul North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, riscul de SGA la copiii femeilor cărora li s-a administrat topiramat a fost de 18%, comparativ cu 5% la copiii femeilor fără epilepsie care nu au primit AED (5).

Pentru femeile aflate la vârsta fertilă care utilizează în prezent topiramat , tratamentul trebuie reevaluat pentru a confirma respectarea programului de prevenire a sarcinii (descriș mai jos).

### ***Elemente cheie ale programului de prevenire a sarcinii***

#### La copiii de sex feminin și la femeile cu potențial fertil:

- Tratamentul cu topiramat trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea epilepsiei sau migrenei .
- Opțiuni terapeutice alternative ar trebui luate în considerare.
- Necesitatea tratamentului cu topiramat la aceste populații trebuie reevaluată cel puțin o dată pe an.

#### La femeile aflate la vârsta fertilă:

- Topiramatul pentru profilaxia cefaleei migrenoase este contraindicat:
  - în sarcina
  - la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente.
- Topiramatul cu indicația epilepsie este contraindicat:
  - în sarcină, cu excepția cazului în care nu există un tratament alternativ adecvat
  - la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente. Singura excepție este o femeie pentru care nu există o alternativă potrivită, dar care plănuiește o sarcină și care este pe deplin informată despre riscurile de a lua topiramat în timpul sarcinii.
- Testele de sarcină trebuie efectuate înainte de a începe tratamentul.
- Pacienta trebuie să fie pe deplin informată și să înțeleagă potențialele riscuri legate de utilizarea topiramatului în timpul sarcinii. Aceasta include necesitatea unui consult de specialitate dacă femeia plănuiește o sarcină și a contactării prompte a unui specialist dacă rămâne însărcinată sau crede că ar putea fi însărcinată.
- În timpul tratamentului și pentru cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului, trebuie utilizate cel puțin o metodă de contracepție foarte eficientă (cum ar fi un dispozitiv intrauterin) sau două forme complementare de contracepție, inclusiv o metodă de barieră. Femeile care utilizează contraceptive hormonale sistemice trebuie sfătuite să folosească și o metodă de barieră.
- Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie depuse eforturi pentru a trece la un tratament alternativ adecvat pentru epilepsie sau migrenă, înainte de întreruperea contracepției. Pentru tratamentul epilepsiei, femeia trebuie să fie informată și despre riscurile de epilepsie necontrolată pentru sarcină.
- Dacă o femeie tratată cu topiramat pentru epilepsie rămâne însărcinată, ea ar trebui să fie îndrumată prompt către medicii specialiști pentru a reevalua tratamentul cu topiramat și a lua în considerare opțiunile alternative de tratament, precum și pentru monitorizare și consiliere prenatală atentă.
- Dacă o femeie care este tratată cu topiramat ca profilaxie a migrenei rămâne gravidă, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Femeia trebuie să se adreseze unui medic specialist pentru monitorizare și consiliere prenatală atentă.

### La copii de sex feminin:

- Medicii care prescriu trebuie să se asigure că părinții/persoanele care asigură îngrijirea copiilor de sex feminin care utilizează topiramat înțeleg necesitatea de a contacta un specialist odată ce copilul se confruntă cu menarha.
- În acel moment, pacientului și părinților/ persoanelor care asigură îngrijirea trebuie să li se furnizeze informații complete despre riscurile datorate expunerii la topiramat intrauterin și necesitatea utilizării unei metode contraceptive foarte eficiente.

### **Materiale educaționale**

Pentru a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții să evite expunerea la topiramat în timpul sarcinii și pentru a oferi informații despre riscurile de a lua topiramat în timpul sarcinii, acestora li se vor pune la dispoziție materiale educaționale, inclusiv:

- un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății implicați în îngrijirea copiilor de sex feminin și a femeilor cu potențial fertil care utilizează topiramat inclusiv un formular de conștientizare a riscurilor, care trebuie utilizat (și semnat) la momentul inițierii tratamentului și în fiecare an odată cu revizuirea tratamentului cu topiramat de către medicul curant.
- un ghid pentru pacient care ar trebui oferit tuturor copiilor de sex feminin sau părinților/persoanelor care asigură îngrijirea acestora și femeilor aflate la vârsta fertilă care utilizează topiramat.
- un card pentru pacient (inclus în sau atașat la ambalajul exterior), astfel încât acesta să fie furnizat pacientului de fiecare dată când este eliberat medicamentul.

La ambalajul exterior al tuturor medicamentelor care conțin topiramat va fi adăugată o avertizare textuală (și o pictogramă) privind riscul teratogen.

### ***Apel la raportarea reacțiilor adverse***

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentelor care conțin topiramat, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România ( [www.anm.ro](http://www.anm.ro) ), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

011478 - București, România

Fax: +40 21 316 34 97

Tel: + 40 31 423 24 19

E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Raportare online la adresa: <https://adr.anm.ro/>

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorilor autorizației de punere pe piață (DAPP), Teva Pharmaceuticals S.R.L., respectiv Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H, Austria și Arena Group SA la următoarele date de contact:

| Medicament               | Topiramat Teva                                                                     | Topilex                                                                                  | Topiramat ARENA*                                                                                                                                                         |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DAPP</b>              | Teva Pharmaceuticals S.R.L.                                                        | Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H                                                           | Arena Group SA                                                                                                                                                           |
| <b>Număr de telefon</b>  | Tel: +4021.230.65.24<br>Fax: +4021. 230.65.23                                      | Tel: +40 314254547<br>+40 748 195 240                                                    | -                                                                                                                                                                        |
| <b>Adresă de e-mail</b>  | <a href="mailto:safety.romania@teva-romania.ro">safety.romania@teva-romania.ro</a> | <a href="mailto:g.georgescu@pharmaeuroconsult.com">g.georgescu@pharmaeuroconsult.com</a> | <a href="mailto:farmacovigilenta@arena-group.ro">farmacovigilenta@arena-group.ro</a><br><a href="mailto:nicoleta.tornea@arenagroup.ro">nicoleta.tornea@arenagroup.ro</a> |
| <b>Adresă poștală</b>    | Calea 13 Septembrie nr. 90, etaj 9, Sector 5, București, România.                  | Str. Poligrafiei, nr. 75, et. 6, sector 1, București, România.                           | Str Stefan Mihăileanu nr 31, cod 024022, sector 2, București, România.                                                                                                   |
| <b>Reprezentant DAPP</b> | Alina Gabriela Nuță                                                                | Farm. Gabriel Georgescu                                                                  | Tornea Nicoleta                                                                                                                                                          |

*\* Topiramat ARENA nu este comercializat în acest moment în România.*

## Referințe

<sup>1</sup>Björk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. Published online May 31, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

<sup>2</sup>Dreier JW, Björk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. JAMA Neurol. Published online April 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. PMID: 37067807.

<sup>3</sup>Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), 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.

<sup>4</sup>Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. Ann Neurol. 2023; 93(3):551-562.

<sup>5</sup>Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al. Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Anti-epileptic Drugs. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Ann Neurol. 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694.