

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

02 Novembre 2023

Topiramato: Nuove restrizioni per prevenire l'esposizione durante la gravidanza

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

la presente lettera viene inviata da Janssen-Cilag SpA, Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l., DOC Generici Srl, EG S.p.A., Sandoz Spa, TECNIMEDE Sociedade Tecnico-Medicinal S.A e Viatris Italia srl, in accordo con l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per informarLa in merito all'implementazione di un **programma di prevenzione della gravidanza per i medicinali contenenti topiramato**.

Riepilogo

- **Topiramato può causare gravi malformazioni congenite e ritardo della crescita fetale, se utilizzato durante la gravidanza. Dati recenti suggeriscono anche un possibile aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (*neurodevelopmental disorder, NDD*), tra cui disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva e disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (*attention deficit hyperactivity disorder, ADHD*) in seguito all'uso di topiramato durante la gravidanza.**
- **Per i prodotti a base di topiramato si applicano nuove controindicazioni per il trattamento dell'epilessia:**
 - **controindicato in gravidanza, a meno che non vi sia alcun trattamento alternativo idoneo;**
 - **controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive altamente efficaci. L'unica eccezione è rappresentata da una donna per la quale non esiste un'appropriate alternativa terapeutica, ma che pianifica una gravidanza ed è completamente informata sui rischi associati all'assunzione di topiramato durante la gravidanza.**
- **I prodotti a base di topiramato per la profilassi dell'emivrania sono già controindicati in gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi altamente efficaci.**
- **Il trattamento delle bambine e delle donne in età fertile deve essere avviato e monitorato da un medico esperto nella gestione dell'epilessia o dell'emivrania (pazienti adulte). La necessità di trattamento deve essere rivalutata almeno una volta all'anno.**

- **A causa di una potenziale interazione, alle donne che utilizzano contraccettivi ormonali sistemici deve essere consigliato di utilizzare anche un metodo contraccettivo di barriera.**
- **Per le donne in età fertile che attualmente utilizzano topiramato, il trattamento deve essere rivalutato per confermare che il programma di prevenzione della gravidanza sia rispettato.**

Informazioni sugli aspetti di sicurezza

Topiramato è indicato come:

- Monoterapia in adulti, adolescenti e bambini di età superiore a 6 anni con crisi convulsive parziali, con o senza crisi convulsive generalizzate secondarie e crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie.
- Terapia aggiuntiva in bambini di età pari o superiore a 2 anni, adolescenti e adulti con crisi convulsive a insorgenza parziale, con o senza generalizzazione secondaria, crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie e per il trattamento delle crisi convulsive associate alla sindrome di Lennox-Gastaut.
- Profilassi dell'emicrania negli adulti dopo un'attenta valutazione delle possibili opzioni terapeutiche alternative. Topiramato non è indicato per il trattamento acuto.

I dati di due studi osservazionali basati su registri di popolazione (1, 2), condotti in gran parte sulla stessa serie di dati dei Paesi nordici, suggeriscono che potrebbe esserci una prevalenza da 2 a 3 volte maggiore di disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva o *ADHD* in quasi 300 bambini nati da madri con epilessia ed esposti a topiramato in utero, rispetto ai bambini nati da madri con epilessia e non esposti a farmaci antiepilettici (FAE).

Un terzo studio osservazionale di coorte (3) dagli Stati Uniti non suggerisce un aumento dell'incidenza cumulativa di questi esiti fino all'età di 8 anni, in circa 1000 bambini nati da madri con epilessia ed esposti al topiramato in utero, rispetto ai bambini nati da madri con epilessia e non esposti a FAE.

È già noto che topiramato può causare gravi malformazioni congenite e ritardo della crescita fetale, se utilizzato durante la gravidanza:

- I neonati esposti a topiramato in monoterapia in utero presentano un rischio aumentato di circa 3 volte di malformazioni congenite maggiori, tra cui labioschisi/palatoschisi, ipospadia e anomalie che coinvolgono vari sistemi dell'organismo, rispetto a un gruppo di riferimento non esposto a farmaci antiepilettici. I rischi assoluti di malformazioni congenite maggiori in seguito all'esposizione a topiramato rientrano nell'intervallo compreso tra il 4,3% (1,4% nel gruppo di riferimento) e il 9,5% (3% nel gruppo di riferimento) (4).
- I dati dei registri di gravidanza hanno indicato una maggiore prevalenza di basso peso alla nascita (< 2.500 grammi) e di neonati piccoli per età gestazionale (small for gestational age, SGA; definita come peso alla nascita inferiore al 10° percentile corretto per la età gestazionale, stratificato per sesso) per topiramato in monoterapia. Nel Registro nordamericano sull'uso di farmaci antiepilettici durante la gravidanza, il rischio di SGA nei bambini nati da donne che assumevano topiramato era del 18%, rispetto al 5% nei bambini nati da donne senza epilessia che non ricevevano FAE (5).

Per le donne in età fertile che attualmente utilizzano topiramato, il trattamento deve essere rivalutato per confermare che il programma di prevenzione della gravidanza sia rispettato (descritto di seguito).

Elementi chiave del programma di prevenzione della gravidanza

Nelle bambine e nelle donne in età fertile:

- Il trattamento con topiramato deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dell'epilessia o dell'emicrania.
- Vanno prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative.
- La necessità del trattamento con topiramato in queste popolazioni deve essere rivalutata almeno una volta all'anno.

In donne in età fertile:

- Topiramato per la profilassi dell'emicrania è controindicato:
 - in gravidanza,
 - in donne in età fertile che non usano misure contraccettive altamente efficaci.
- Topiramato per l'epilessia è controindicato:
 - in gravidanza, a meno che non vi sia un trattamento alternativo adeguato,
 - in donne in età fertile che non usano misure contraccettive altamente efficaci. L'unica eccezione è rappresentata da una donna per la quale non esiste un'appropriata alternativa terapeutica, ma che pianifica una gravidanza ed è completamente informata sui rischi associati all'assunzione di topiramato durante la gravidanza.
- Prima di iniziare il trattamento deve essere eseguito un test di gravidanza.
- La paziente deve essere completamente informata e deve aver compreso i potenziali rischi correlati all'uso di topiramato durante la gravidanza, incluse la necessità di un consulto specialistico, se la donna sta pianificando una gravidanza e di un contatto tempestivo con uno specialista se rimane incinta o ritiene di poterlo essere.
- La paziente deve utilizzare durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento almeno un metodo contraccettivo altamente efficace (come un dispositivo intrauterino) o due forme di contraccezione complementari, incluso un metodo contraccettivo di barriera. Le donne che utilizzano contraccettivi ormonali sistemici devono essere informate di usare anche un metodo contraccettivo di barriera.
- Se una donna sta pianificando una gravidanza, deve essere fatto il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato per l'epilessia o l'emicrania prima dell'interruzione della contraccezione. Per il trattamento dell'epilessia, la donna deve anche essere informata sui rischi per la gravidanza dell'epilessia non controllata.
- Se una donna trattata con topiramato per l'epilessia rimane incinta, si deve rivolgere tempestivamente agli specialisti per rivalutare il trattamento con topiramato e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative, nonché per eseguire un attento monitoraggio e una consulenza prenatale.
- Se una donna trattata con topiramato come profilassi dell'emicrania rimane incinta, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. La donna deve rivolgersi a uno specialista per eseguire un attento monitoraggio e una consulenza prenatale.

Nelle bambine (solo per l'epilessia):

- I medici prescrittori devono assicurarsi che il/i genitore/i e chi si prende cura delle bambine che usano topiramato comprendano la necessità di contattare uno specialista alla comparsa del menarca.
- A quel punto, alla/e paziente/i, al/i genitore/i e a chi se ne prende cura devono essere fornite informazioni esaurienti sui rischi dovuti all'esposizione a topiramato in utero e sulla necessità di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace.

Materiali Educazionali

Al fine di supportare gli operatori sanitari e le pazienti nell'evitare l'esposizione a topiramato durante la gravidanza e di fornire informazioni sui rischi associati all'assunzione di topiramato durante la gravidanza, saranno implementati dei materiali educazionali, tra cui:

- una guida per gli operatori sanitari coinvolti nella cura delle bambine e delle donne in età fertile che utilizzano topiramato, incluso un modulo di consapevolezza del rischio che deve essere utilizzato e firmato al momento dell'inizio del trattamento e in occasione di ogni riesame annuale del trattamento con topiramato da parte del medico curante,
- una guida per il paziente che deve essere fornita a tutte le bambine o ai loro genitori/chi se ne prende cura e alle donne in età fertile che utilizzano topiramato,
- una scheda paziente (inclusa o allegata alla confezione esterna), in modo che venga fornita al paziente ogni volta che il farmaco viene dispensato.

Un'avvertenza scritta e un pittogramma sul rischio teratogeno verranno aggiunti alla confezione esterna di tutti i medicinali contenenti topiramato.

Invito alla segnalazione delle reazioni avverse

È importante segnalare le sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale. Ciò consente di continuare a monitorare il rapporto beneficio/rischio del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta al farmaco tramite il sistema nazionale di segnalazione: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Quando si segnala una reazione avversa sospetta a un farmaco, si prega di fornire il nome del prodotto e il numero di lotto specifico.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Riferimenti di contatto aziendali

Se ha ulteriori domande o necessità di ulteriori informazioni, può contattare:

MEDICINALE	TITOLARE AIC	CONTATTI
Topamax 50 mg compresse rivestite con film,	Janssen-Cilag SpA	numero verde: 800.688.777 e-mail: janssenita@its.jnj.com

<p>60 compresse (A.I.C. 032023020)</p> <p>Topamax 100 mg compresse rivestite con film, 60 compresse (A.I.C. 032023032)</p> <p>Topamax 200 mg compresse rivestite con film, 60 compresse (A.I.C. 032023044)</p> <p>Topamax 25 mg compresse rivestite con film, 60 compresse (A.I.C. 032023071)</p> <p>Topamax 15 mg capsule rigide, 60 capsule (A.I.C. 032023083)</p> <p>Topamax 25 mg capsule rigide, 60 capsule (A.I.C. 032023095)</p>		
<p>Topiramato Aurobindo 50mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister Blister Pa/Al/Pvc</p> <p>Topiramato Aurobindo 100mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister Blister Pa/Al/Pvc</p> <p>Topiramato Aurobindo 25mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister Blister Pa/Al/Pvc</p> <p>Topiramato Aurobindo 25mg compresse rivestite con film - 60 compresse in flacone HDPE</p> <p>Topiramato Aurobindo 50mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister Blister Pa/Al/Pvc</p> <p>Topiramato Aurobindo 50mg compresse rivestite con film - 60 compresse in flacone HDPE</p> <p>Topiramato Aurobindo 100mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister Blister Pa/Al/Pvc</p> <p>Topiramato Aurobindo 100mg compresse rivestite con film - 60 compresse in flacone HDPE</p> <p>Topiramato Aurobindo 200mg compresse rivestite con film -</p>	<p>Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.</p>	<p>Telefono: +39 (02) 96193260</p> <p>e-mail: Pharmacovigilance.Italy@aurobindo.com</p>

<p>30 compresse in blister Blister Pa/Al/Pvc</p> <p>Topiramato Aurobindo 200mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister Blister Pa/Al/Pvc</p> <p>Topiramato Aurobindo 200mg compresse rivestite con film - 60 compresse in flacone HDPE</p>		
<p>TOPIRAMATO DOC Generici 25 mg compresse rivestite con film</p> <p>TOPIRAMATO DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film</p> <p>TOPIRAMATO DOC Generici 100 mg compresse rivestite con film</p> <p>TOPIRAMATO DOC Generici 200 mg compresse rivestite con film</p>	<p>DOC Generici Srl</p>	<p>Telefono: +39 02 65534273</p> <p>e-mail: farmacovigilanza@genericidoc.it</p>
<p>Topiramato EG 25 mg compresse rivestite con film</p> <p>Topiramato EG 50 mg compresse rivestite con film</p> <p>Topiramato EG 100 mg compresse rivestite con film</p> <p>Topiramato EG 200 mg compresse rivestite con film</p>	<p>EG S.p.A.</p>	<p>Telefono: +3902 8310371</p> <p>Email: farmacovigilanza@eglab.it</p> <p>Fax (24/7): +390283103771</p>
<p>Topiramato Sandoz 25 mg compresse rivestite con film</p> <p>Topiramato Sandoz 50 mg compresse rivestite con film</p> <p>Topiramato Sandoz 100 mg compresse rivestite con film</p> <p>Topiramato Sandoz 200 mg compresse rivestite con film</p>	<p>Sandoz Spa</p>	<p>Telefono: +39 02 96541</p> <p>Email: patient.safety.italy@sandoz.com</p>
<p>XITOP 25 mg compresse rivestite con film 60 cpr (A.I.C. 039226028)</p> <p>XITOP 50 mg compresse rivestite con film 60 cpr (A.I.C. 039226030)</p> <p>XITOP 100 mg compresse rivestite con film 60 cpr (A.I.C. 039226067)</p>	<p>TECNIMEDE Sociedade Tecnico-Medicinal S.A,</p>	<p>Telefono: +39 02 39 62 23 03</p> <p>Email: regulatory.tecnigen@legalmail.it</p>

XITOP 200 mg compresse rivestite con film 60 cpr (A.I.C. 039226079)		
Topiramato Mylan Generics 25 mg compresse rivestite con film Topiramato Mylan Generics 50 mg compresse rivestite con film Topiramato Mylan Generics 100 mg compresse rivestite con film Topiramato Mylan Generics 200 mg compresse rivestite con film	Viatris Italia srl	Telefono: +39 02 61246462 Email: pv.italia@viatris.com

Bibliografia

¹**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.

²**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.

³**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.

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

⁵**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. PMI:28856694.