

**Anexo II**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

El topiramato pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antiepilépticos [código del sistema de clasificación anatómica terapéutica química (ATC): N03AX11]. El topiramato es un fármaco antiepiléptico (FAE) que bloquea los canales de sodio regulados por voltaje, reduce la despolarización de las membranas a través de los subtipos del ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA)/kainato, de los receptores de glutamato, potencia la actividad de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA)(A) y es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica. Se desconoce el mecanismo de acción preciso.

El topiramato fue aprobado por primera vez en julio de 1995 en el Reino Unido. Los medicamentos que contienen topiramato como monocomponente están autorizados actualmente en todos los Estados miembros de la Unión Europea (UE) y del Espacio Económico Europeo (EEE). El topiramato como monocomponente está indicado en el tratamiento de las convulsiones y como profilaxis de la migraña. En junio de 2021, se autorizó un producto de combinación a dosis fijas que contenía topiramato/fentermina mediante un procedimiento descentralizado (SE/H/1963/001-004/DC) en Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega, Polonia y Suecia para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso en determinadas condiciones.

Está demostrado que el topiramato es teratogénico en ratones, ratas, conejos y seres humanos. En seres humanos, el topiramato atraviesa la placenta y se han encontrado concentraciones similares en el cordón umbilical y la sangre materna. También se sabe que los datos clínicos de los registros de embarazo indican que los lactantes expuestos a topiramato en monoterapia presentan un riesgo tres veces mayor de malformaciones congénitas, incluidos labio leporino y paladar hendido, hipospadias y microcefalia, información que ya estaba incluida en la información del producto. La información del producto de los medicamentos que contienen topiramato como monocomponente ya incluía información sobre estos riesgos y se describen una serie de medidas para reducir la exposición de las mujeres embarazadas. En cuanto al producto de combinación de topiramato/fentermina, además de la información del producto, existe un material educativo para los profesionales sanitarios y las pacientes, que incluye el riesgo de efectos adversos congénitos graves tras la exposición intrauterina al topiramato y las medidas para la minimización del riesgo. Además, se ha iniciado un estudio de utilización del medicamento para estudiar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo y evitar el uso durante el embarazo.

En 2022, se publicó un estudio farmacoepidemiológico realizado por Bjørk et al., 2022<sup>1</sup> sobre trastornos del desarrollo neurológico (TDN) asociados a la exposición intrauterina a varios FAE a partir de los datos de los registros nórdicos recopilados entre 1996 y 2017. El estudio incluyó 4,5 millones de parejas de madres-hijos, con casi 25 000 niños expuestos *in utero* a al menos un FAE y con seguimiento hasta su octavo año de vida por término medio. Los resultados del estudio indicaron un aumento del riesgo de trastornos del espectro autista (TEA) y de discapacidad intelectual (DI) en niños cuyas madres tomaron topiramato durante el embarazo.

Sobre la base de los resultados del estudio de Bjørk et al., 2022, Francia (ANSM) inició en junio de 2022 un procedimiento de señalización a nivel europeo para evaluar el riesgo de TDN debido a la exposición intrauterina al topiramato. Tras la evaluación inicial por el PRAC, se consideró necesaria una evaluación exhaustiva del posible riesgo de TDN. El 22 de agosto de 2022, Francia (ANSM) inició un procedimiento de arbitraje con arreglo al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a partir de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluara el impacto de los trastornos mencionados teniendo en cuenta el riesgo conocido de malformaciones congénitas graves (MCG) en la relación beneficio-

---

<sup>1</sup> Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al., «Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability», JAMA Neurol. 2022, 79(7):672-681. Publicado en línea el 31 de mayo de 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

riesgo de los medicamentos que contienen topiramato en mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil (MEF) en todas las indicaciones terapéuticas, y que emitiera una recomendación sobre si las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos se debían mantener, modificar, suspender o revocar.

El PRAC adoptó una recomendación el 31 de agosto de 2023 que a continuación fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107 *duodecies* de la Directiva 2001/83/CE.

### **Resumen general de la evaluación científica del PRAC**

El PRAC consideró que los datos revisados en el contexto de este procedimiento de arbitraje no ponen en cuestión la eficacia de los medicamentos que contienen topiramato, ya que no se facilitaron nuevos datos para modificar el beneficio ya establecido de los medicamentos en las respectivas indicaciones aprobadas.

Con respecto a los riesgos, el PRAC revisó la totalidad de los datos presentados durante esta revisión en relación con los TDN y revisó además los nuevos datos relevantes sobre el riesgo conocido de MCG. Estos datos incluían las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC), la bibliografía adicional disponible y el resultado de la consulta al Grupo de Asesoramiento Científico sobre Neurología (SAG-N).

En cuanto a los TDN, la Comisión consideró tres estudios farmacoepidemiológicos de gran relevancia para evaluar este riesgo potencial, ya que estos estudios se realizaron sobre fuentes de datos útiles, tenían diseños pertinentes y se llevaron a cabo correctamente.

El estudio de Bjørk et al., 2022 se llevó a cabo en registros nacionales reconocidos de asistencia sanitaria de la población de los cinco países nórdicos, que tienen contextos sanitarios y estructuras de datos sanitarios similares. En el caso del topiramato, se observó una mayor prevalencia de TDN en los niños de madres con epilepsia que habían estado expuestas a topiramato durante el embarazo en comparación con los niños de madres con epilepsia no expuestas. Una revisión adicional de los datos disponibles sugirió que una parte importante de este aumento de los casos de TDN está relacionada con los fuertes mecanismos de selección subyacentes a la baja proporción de exposiciones al topiramato durante el embarazo, aunque se considera posible un papel causal del topiramato en el desarrollo de TDN tras la exposición prenatal. Sin embargo, no fue posible determinar la parte del riesgo relativo estimado que se debe realmente al topiramato o a las características subyacentes de la paciente o la enfermedad, por lo que las evidencias continúan siendo débiles en general.

El estudio de Dreier y al., 2023<sup>2</sup> se llevó a cabo fundamentalmente con el mismo conjunto de datos que el estudio de Bjørk y al., 2022, pero se centró únicamente en las madres con epilepsia. En este estudio, se observó un aumento de la incidencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños expuestos *in utero* al topiramato en comparación con madres/niños no expuestos a un FAE. Además, en este estudio también se observaron mayores estimaciones puntuales de TEA y DI, aunque no fueron estadísticamente significativas. En conjunto, los estudios de Bjørk et al., 2022 y Dreier et al., 2023 sugieren una prevalencia entre 2 y 3 veces superior de TEA, DI o TDAH en casi 300 niños de madres con epilepsia expuestos a topiramato *in utero*, en comparación con los niños de madres con epilepsia no expuestos a un FAE. Al igual que Bjørk et al., 2022, tampoco queda claro en este estudio en qué medida este mayor riesgo de TDN está causado por la exposición al topiramato o por otros factores de riesgo de mayor prevalencia en las madres expuestas al topiramato. No obstante, el PRAC consideró que estos datos son lo suficientemente sólidos como para que queden reflejados en la información del producto.

---

<sup>2</sup> Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., 'Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders', JAMA Neurol. Publicado en línea el 17 de abril de 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. En línea antes de la impresión. PMID: 37067807

El estudio de Hernández-Díaz et al., 2022<sup>3</sup> fue un estudio de cohortes realizado en mujeres embarazadas y sus hijos sobre las bases de datos de utilización de la asistencia sanitaria de los Estados Unidos. En total, se identificaron 2 469 embarazos expuestos a topiramato y, entre ellos, 1 030 embarazos en madres que tenían epilepsia. En este estudio también se analizaron los datos relativos a la lamotrigina y al valproato. Las exposiciones a la lamotrigina son de especial importancia para dilucidar la confusión por indicación, ya que esta sustancia se considera en general segura para el feto en desarrollo. Estos análisis incluyeron 7 130 embarazos con exposición a lamotrigina, de los cuales 3 134 eran madres con epilepsia. El aumento del riesgo de los TDN observado en niños de madres expuestas al valproato durante el embarazo podría corroborar los análisis de sensibilidad del ensayo con el demostrado aumento del riesgo de TDN. En el caso del valproato, se observaron los aumentos previstos en los cocientes de riesgo (HR) para los casos de TDN. Sin embargo, este estudio no mostró un aumento de los HR para los casos relacionados con el desarrollo neurológico en niños de mujeres con epilepsia expuestos al topiramato o a la lamotrigina *in utero*. Estos datos confirman que otros factores distintos de la exposición al topiramato explican, al menos parcialmente, la mayor incidencia de casos relacionados con el desarrollo neurológico al comparar a los niños expuestos al topiramato *in utero* con niños de la población general no expuestos. El PRAC consideró que este estudio es de especial importancia en esta revisión, dado el gran número de embarazos con exposición al topiramato, su diseño apropiado, la duración pertinente del seguimiento de los niños a lo largo de 8 años, una proporción notable de acontecimientos relevantes y una atención adecuada al control de los sesgos.

En general, aunque no se pudo extraer ninguna conclusión firme sobre el riesgo de TDN como consecuencia de los resultados contradictorios de los datos actualmente disponibles, el PRAC concluyó que los TDN deben considerarse un riesgo potencial importante para el uso del topiramato durante el embarazo y que los datos de estos tres estudios observacionales deben quedar reflejados en la información del producto de todos los medicamentos que contengan topiramato.

Con respecto a las malformaciones congénitas y las limitaciones del crecimiento fetal, se trata de riesgos bien identificados tras la exposición intrauterina al topiramato y ya están reflejados en la información del producto de todos los medicamentos que contienen topiramato. Otras evidencias procedentes de los estudios de Cohen et al., 2023<sup>4</sup> y Hernández-Díaz, 2017, también confirman<sup>5</sup> los riesgos de efectos adversos graves congénitos con el topiramato y aportan más claridad sobre la magnitud de estos riesgos. Los datos disponibles muestran que en las mujeres que tomaron topiramato durante el embarazo, entre 4 y 9 de cada 100 niños presentaron defectos congénitos, en comparación con entre 1 y 3 de cada 100 niños nacidos de mujeres que no tomaron dicho tratamiento. Además, alrededor de 18 niños de cada 100 eran más pequeños y pesaban menos de lo esperado en el momento del nacimiento si las madres habían tomado topiramato durante el embarazo, en comparación con 5 niños de cada 100 nacidos de madres sin epilepsia y que no tomaban medicación antiepiléptica. El PRAC consideró que estos resultados debían quedar reflejados en la información del producto de todos los medicamentos que contengan topiramato.

En cuanto a las medidas de minimización de riesgos en relación con dichos riesgos, el PRAC confirmó las medidas ya en vigor y recomendó la consolidación de las contraindicaciones. La Comisión también acordó la aplicación de nuevas medidas e instrumentos de minimización de riesgos en la forma de un

---

<sup>3</sup>Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopment disorders in Children. (2022), en: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Dinamarca, 26-28 de agosto de 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, 93:551-562

<sup>5</sup> Hernández-Díaz 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

programa de prevención del embarazo. También se introdujo una serie de modificaciones en la redacción exacta de estas medidas en la información del producto para aportar mayor claridad.

Por tanto, el PRAC confirmó las contraindicaciones durante el embarazo cuando el topiramato se utiliza como profilaxis de la migraña o para el tratamiento de la obesidad o el sobrepeso. Además, en todas las indicaciones, ya se han puesto en práctica los consejos sobre la realización de pruebas de embarazo antes del tratamiento en MEF y sobre la necesidad de utilizar un método anticonceptivo de alta eficacia. También se dispone de declaraciones sobre la necesidad de que las mujeres estén completamente informadas sobre los riesgos derivados del uso del topiramato durante el embarazo.

Además, la Comisión recomendó la inclusión de contraindicaciones en la indicación de la epilepsia. Aunque el SAG-N no consideró que hubiera suficientes evidencias disponibles que respaldasen la contraindicación del uso de topiramato durante el embarazo y en las MEF para el tratamiento de la epilepsia, el PRAC sí consideró que está justificada la contraindicación durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado, así como en las MEF que no utilicen un método anticonceptivo de alta eficacia. En cuanto a este último grupo, el PRAC acordó introducir una excepción para las mujeres para las que no existe una alternativa adecuada pero que tengan previsto quedarse embarazadas y están completamente informadas sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo. Esta excepción coincide con el dictamen del SAG-N.

En la indicación de la epilepsia, el PRAC también confirmó la actual recomendación de considerar opciones terapéuticas alternativas en las MEF y la información sobre los riesgos de una epilepsia no controlada durante el embarazo. El PRAC confirmó las recomendaciones actuales, a saber, la necesidad de una visita previa al embarazo en las mujeres que tienen previsto quedarse embarazadas para reevaluar el tratamiento con topiramato y estudiar otras opciones terapéuticas, así como la necesidad de que las pacientes informen inmediatamente a su médico en caso de embarazo y decidan junto con su médico si deben continuar el tratamiento con topiramato durante el embarazo.

Por otra parte, el PRAC coincidió en que el tratamiento con topiramato de las niñas y las MEF debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o la migraña. Como destacó el SAG-N, el topiramato no es el medicamento de primera línea para los trastornos epilépticos ni la única opción para ningún síndrome en particular. Por lo tanto, deben considerarse opciones terapéuticas alternativas en las niñas y en las MEF. En cuanto al producto combinado de topiramato/fentermina a dosis fijas, el PRAC confirmó la recomendación actual de que el tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la obesidad. En todas las indicaciones, la necesidad de tratamiento con topiramato debe reevaluarse al menos una vez al año para confirmar que se cumple el programa de prevención del embarazo.

Basándose en la revisión de una posible interacción clínicamente relevante entre el topiramato y los anticonceptivos hormonales sistémicos, el PRAC recomendó como medida de precaución que se aconsejara a las mujeres que toman anticonceptivos hormonales sistémicos utilizar también un método de barrera para garantizar una anticoncepción de alta eficacia. Teniendo en cuenta la necesidad de cubrir al menos un ciclo menstrual y para garantizar que el topiramato se ha eliminado completamente del organismo, la Comisión también recomendó actualizar la información del producto de todos los medicamentos que contengan topiramato para reflejar la necesidad de seguir utilizando métodos anticonceptivos durante al menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento.

En las indicaciones relacionadas con el uso del topiramato en niñas con epilepsia o como profilaxis de la migraña, se hace hincapié en que los médicos prescriptores deben asegurarse de que los progenitores/cuidadores de las niñas entiendan la necesidad de ponerse en contacto con un especialista tras la menarquia de la niña. En ese momento, debe proporcionarse a la paciente y a los progenitores/cuidadores información completa sobre los riesgos relacionados con la exposición

intrauterina al topiramato y sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia tan pronto como sea necesario.

Además, la Comisión consideró necesario introducir medidas e instrumentos adicionales de minimización de riesgos como material educativo para los profesionales sanitarios en forma de guía para profesionales sanitarios, incluido un formulario de sensibilización sobre los riesgos que debe cumplimentarse con la paciente, y para las pacientes en forma de guía para la paciente. Estas medidas se ponen en práctica para aumentar la sensibilización de los profesionales sanitarios y las pacientes sobre los riesgos de efectos adversos debido a la exposición intrauterina al topiramato, y para poner de manifiesto las medidas del programa de prevención del embarazo pensadas para minimizar la exposición de las mujeres embarazadas durante el tratamiento con medicamentos que contengan topiramato.

La Comisión también recomendó colocar una tarjeta para la paciente en el interior o un adhesivo en un lado del embalaje exterior, así como una advertencia en el embalaje exterior para advertir a las MEF de los riesgos de quedarse embarazada si se está tomando topiramato. El PRAC señaló que la SAG-N debatió el uso de un pictograma, pero no se llegó a un consenso sobre esta posible medida. El PRAC consideró que los símbolos visuales pueden interpretarse de manera diferente en los distintos Estados miembros. El PRAC señaló además que, en el marco de sus competencias, las autoridades nacionales competentes pueden decidir aplicar un pictograma a escala nacional si lo consideran conveniente. También se señaló que el uso de advertencias en recuadros en la información del producto puede ser decidido por las autoridades nacionales competentes a escala nacional, si lo consideran conveniente.

Por último, la Comisión consideró que se debe solicitar a los TAC de los medicamentos que contengan topiramato como monocomponente que lleven a cabo actividades adicionales de farmacovigilancia en forma de un estudio de utilización del fármaco para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo utilizadas, con especial atención a la prevención del embarazo y a la mejor caracterización de las pautas de prescripción del topiramato en las poblaciones objetivo para la prevención del embarazo. Además, los TAC de productos con topiramato como monocomponente deben realizar encuestas entre los profesionales sanitarios y las pacientes para evaluar sus conocimientos y comportamiento, según proceda, en relación con los riesgos de uso del topiramato durante el embarazo y las medidas utilizadas para la prevención del embarazo, así como la recepción y el uso de materiales educativos como parte del programa de prevención del embarazo. Los protocolos para el estudio de utilización del medicamento y las encuestas deben ser presentados al PRAC de conformidad con el artículo 107 *quindecies*, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, con arreglo a los plazos acordados.

También se acordó una comunicación directa con los profesionales sanitarios (DHPC), junto con un plan de comunicación, para informar a los profesionales sanitarios pertinentes de las nuevas recomendaciones y las medidas de minimización del riesgo acordadas y descritas anteriormente.

Por todo lo expuesto, la Comisión consideró que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen topiramato sigue siendo favorable, sujeto a las modificaciones acordadas de la información del producto, las condiciones acordadas para las autorizaciones de comercialización, según proceda, y otras medidas de minimización de riesgos.

### **Fundamentos de la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- El PRAC ha examinado el procedimiento previsto en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE derivado de los datos de farmacovigilancia sobre los medicamentos que contienen topiramato.

- El PRAC ha revisado la totalidad de los datos presentados durante esta revisión en relación con el riesgo de TDN, y ha revisado además los nuevos datos relevantes sobre el riesgo conocido de MCG. Estos datos incluían las respuestas presentadas por escrito por los TAC, la bibliografía adicional disponible y el resultado de la consulta al SAG-N.
- El PRAC ha confirmado el actual conocimiento de que los MCG y las limitaciones del crecimiento fetal son riesgos identificados.
- El PRAC ha considerado que existe un mayor riesgo de TDN, como TEA, DI o TDAH, en los niños de madres con epilepsia expuestos a topiramato *in utero* en comparación con los niños de madres con epilepsia no expuestos a un FAE. Sin embargo, no se ha podido extraer ninguna conclusión definitiva en esta fase, ya que los datos disponibles procedentes de los estudios epidemiológicos sobre esta cuestión muestran resultados contradictorios. Por lo tanto, los TDN deben considerarse un riesgo potencial importante para el uso de topiramato durante el embarazo.
- A la vista del nuevo riesgo potencial de TDN, junto con los riesgos conocidos de MCG y las limitaciones del crecimiento fetal, el PRAC ha concluido que es necesario poner en práctica otras medidas de minimización de riesgos en forma de un programa de prevención del embarazo para reducir la exposición intrauterina al topiramato.

Aunque el PRAC ha confirmado las contraindicaciones en el embarazo y en las MEF que no utilicen métodos anticonceptivos de alta eficacia en las indicaciones de migraña y de tratamiento del sobrepeso, la Comisión también ha recomendado la inclusión de contraindicaciones en la indicación de epilepsia. En la epilepsia, el PRAC también ha coincidido en que la contraindicación en el embarazo es aplicable, a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado, así como en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos de alta eficacia. Sin embargo, en este último grupo, se incluye una excepción para las mujeres para las que no existe una alternativa adecuada pero que tienen previsto quedarse embarazadas y que están completamente informadas de los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo.

- El PRAC también ha recomendado nuevas medidas de minimización de riesgos, como una tarjeta de paciente y materiales educativos para las pacientes y los profesionales sanitarios, incluido un formulario de concienciación sobre el riesgo. También se ha añadido una advertencia en el embalaje exterior.
- El PRAC ha solicitado a los TAC de los medicamentos que contengan topiramato monocomponente que realizaran estudios posautorización para evaluar la eficacia de las medidas aplicadas y el nivel de conocimientos de los profesionales sanitarios y las pacientes sobre los riesgos y las medidas de minimización aplicadas como consecuencia de esta revisión.

Por todo lo expuesto, la Comisión ha considerado que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen topiramato sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones acordadas en las autorizaciones de comercialización, las modificaciones acordadas de la información del producto y las demás medidas de minimización de riesgos descritas anteriormente.

En consecuencia, la Comisión ha recomendado modificar las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contengan topiramato.

El PRAC también ha acordado el contenido de la DHPC junto con un plan de comunicación para su distribución.

#### **Dictamen del CMDh**

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh ha mostrado su conformidad con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Para evitar toda duda, las nuevas medidas de minimización de riesgos se han enumerado individualmente en la condición del requisito del PGR.

### ***Conclusión general***

En consecuencia, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen topiramato sigue siendo favorable, sujeto a las modificaciones de la información del producto y las condiciones descritas anteriormente.

Por tanto, el CMDh recomienda modificar las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contengan topiramato.