



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 de outubro de 2023  
EMA/455917/2023

## Novas medidas para evitar a exposição ao topiramato durante a gravidez

Outras restrições à utilização; programa de prevenção da gravidez a implementar

Em 11 de outubro de 2023, o CMDh<sup>1</sup> aprovou novas medidas recomendadas pelo comité de segurança (PRAC) da EMA em setembro para evitar a exposição de crianças a medicamentos contendo topiramato no útero, uma vez que o medicamento pode aumentar o risco de problemas de neurodesenvolvimento após a exposição durante a gravidez. Sabe-se que o topiramato já causa anomalias congénitas graves quando utilizado durante a gravidez.

Os medicamentos que contêm topiramato- são utilizados na União Europeia (UE) para o tratamento da epilepsia e a prevenção da enxaqueca. Em alguns países da UE, o medicamento é também utilizado em associação com fentermina para redução do peso. Atualmente, o topiramato não deve ser utilizado para prevenir a enxaqueca ou controlar o peso corporal durante a gravidez e as doentes que possam engravidar devem utilizar um método de contraceção eficaz quando utilizam o topiramato.

Nas doentes que utilizam topiramato para o tratamento da epilepsia, o medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que não esteja disponível outro tratamento adequado.

O CMDh também acordou medidas adicionais, sob a forma de um programa de prevenção da gravidez, para evitar a exposição das crianças ao topiramato no útero. Estas medidas informarão qualquer mulher ou rapariga capaz de engravidar sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez e a necessidade de evitar engravidar durante o tratamento com topiramato.

Os profissionais de saúde devem assegurar que todos 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 uma vez por ano.

A informação do medicamento relativa aos medicamentos que contêm topiramato será atualizada para destacar os riscos e as medidas a tomar. Os doentes e os profissionais de saúde receberão material informativo sobre os riscos da utilização do topiramato durante a gravidez e será fornecido um cartão ao doente com cada embalagem do medicamento. Será também adicionada uma advertência visível na embalagem exterior do medicamento.

---

<sup>1</sup> O CMDh é um órgão regulador dos medicamentos que representa os Estados-Membros da União Europeia (UE), a Islândia, o Listenstaine e a Noruega.



Estas medidas surgem na sequência de uma revisão dos dados disponíveis pelo PRAC, incluindo três estudos observacionais recentes<sup>234</sup>. Dois destes estudos, que utilizaram maioritariamente os mesmos conjuntos de dados, sugerem que as crianças nascidas de mães com epilepsia e que foram expostas a topiramato no útero podem ter um risco duas a três vezes mais elevado de perturbações do desenvolvimento neurológico, em especial perturbações do espectro de autismo, deficiência intelectual ou perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), em comparação com as crianças nascidas de mães com epilepsia que não tomam medicamentos antiepiléticos. O terceiro estudo não demonstrou um risco aumentado destes resultados em crianças nascidas de mães expostas ao topiramato durante a gravidez, em comparação com crianças nascidas de mulheres com epilepsia que não tomavam medicamentos antiepiléticos.

Na sua revisão, o PRAC confirmou o conhecido risco aumentado de malformações congénitas e a redução do crescimento do feto quando as mães recebem topiramato durante a gravidez. Ocorrerão defeitos congénitos em 4 a 9 de cada 100 crianças nascidas de mulheres que tomam topiramato durante a gravidez, em comparação com 1 a 3 de cada 100 crianças nascidas de mulheres que não tomam esse tratamento. Além disso, cerca de 18 em cada 100 crianças eram menores e pesavam menos do que o esperado no nascimento 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 tomaram medicação antiepiléptica.

Durante a revisão, o PRAC também consultou um grupo de peritos, representantes de doentes e especialistas.

As empresas que comercializam o topiramato devem realizar um estudo de utilização do medicamento e inquéritos aos profissionais de saúde e aos doentes para avaliar a eficácia das novas medidas.

Na sequência da adoção das recomendações do PRAC pelo CMDh, estas medidas serão agora aplicadas em todos os Estados-Membros onde os medicamentos que contêm topiramato estão autorizados.

---

## Informações para os doentes

- A exposição ao topiramato no útero pode causar malformações congénitas em crianças, e os recém-nascidos expostos podem ser mais pequenos e ter um peso inferior ao esperado no nascimento. A exposição ao topiramato no útero pode também aumentar o risco de problemas com o desenvolvimento da função cerebral, tais como perturbações do espectro do autismo, incapacidade intelectual ou perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA).
- Se está grávida ou pode engravidar, existem restrições importantes à utilização de topiramato:
  - não deve utilizar topiramato para prevenir a enxaqueca ou controlar o seu peso corporal se estiver grávida. Se puder engravidar, não deve utilizar topiramato para estas doenças, a menos que esteja a utilizar um controlo da natalidade altamente eficaz.

---

<sup>2</sup> Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Associação de Exposição Pré-Natal a Medicamentos Antiepiléticos com Risco de Autismo e Deficiência Intelectual. JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

<sup>3</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. 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

<sup>4</sup> 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, Dinamarca, 26–28 de agosto de 2022. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

- Se sofrer de epilepsia, não deve utilizar topiramato se estiver grávida, a menos que não existam outros tratamentos que lhe proporcionem um controlo suficiente das crises.
- Se sofrer de epilepsia e puder engravidar, não deve utilizar topiramato, a menos que esteja a utilizar um método de contraceção altamente eficaz. Se planejar engravidar e o topiramato for o único tratamento que lhe permite um controlo suficiente das crises, deve falar com o seu médico, que lhe fornecerá informações sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez e sobre os riscos de convulsões durante a gravidez.
- Se for uma doente que possa engravidar, o seu médico irá fornecer-lhe 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 puder engravidar, deve sempre utilizar um método eficaz de controlo da natalidade enquanto estiver a tomar topiramato. Fale com o seu médico sobre qual o método contraceptivo que é correto para si enquanto estiver a tomar topiramato.
- Fale com o seu médico se estiver a planejar engravidar. Não deixe de utilizar um controlo de nascimento eficaz 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 ficar grávida ou se pensa que pode estar grávida.
- Se tiver dúvidas ou preocupações, deve discuti-las com o seu médico.

### **Informações para os profissionais de saúde**

- Sabe-se que o topiramato pode causar grandes malformações congénitas e restrição do crescimento fetal quando utilizado durante a gravidez. Dados recentes também sugerem um risco possivelmente aumentado de perturbações do desenvolvimento neurológico após a utilização de topiramato durante a gravidez.
- Na prevenção da enxaqueca e como tratamento para o controlo do peso, o topiramato é contraindicado durante a gravidez. O tratamento com topiramato deve ser interrompido se a doente engravidar ou estiver a planejar engravidar. As doentes em risco de engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 4 semanas após a interrupção do tratamento com topiramato.
- No tratamento da epilepsia, o topiramato é contraindicado durante a gravidez, a menos que não exista uma alternativa de tratamento adequada. O topiramato também é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar com epilepsia que não utilizam métodos contraceptivos altamente eficazes. A única exceção é uma mulher para a qual não exista alternativa adequada, mas que esteja a planejar uma gravidez e que tenha sido plenamente informada sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez.
- Independentemente da indicação terapêutica, o topiramato deve ser utilizado em mulheres em idade fértil apenas quando forem cumpridas as seguintes condições do programa de prevenção da gravidez:
  - um teste de gravidez antes do início do tratamento;
  - aconselhamento sobre os riscos do tratamento com topiramato e a necessidade de uma contraceção altamente eficaz durante todo o tratamento;

- uma revisão do tratamento em curso, pelo menos uma vez por ano, mediante o preenchimento de um formulário de sensibilização para os riscos.  
Para confirmar que foram tomadas as medidas adequadas, os doentes e os prescritores irão passar por este formulário no início do tratamento e em cada revisão anual e se a doente estiver a planear uma gravidez ou engravidar. Deve garantir-se que a doente está plenamente informado e que compreendeu os riscos e as medidas a tomar.
- O tratamento com topiramato de doentes com potencial para engravidar deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da epilepsia ou da enxaqueca. O tratamento com topiramato/fentermina deve ser tratado 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 uma vez por ano. O tratamento em curso deve ser re-avaliado para confirmar que as medidas acima descritas foram tomadas.

Será enviada oportunamente uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC) para os profissionais de saúde que prescrevem, dispensam ou administram o medicamento. A DHPC será igualmente publicada numa [página dedicada](#) no site da EMA.

### **Informações adicionais sobre o medicamento**

O topiramato é utilizado em monoterapia (medicamento único) ou em associação com outros medicamentos para prevenir crises epiléticas. O medicamento é também utilizado para prevenir dores de cabeça migratórias e, em alguns países da UE, para reduzir o peso numa associação de dose fixa com fentermina.

O topiramato está disponível na UE sob várias designações comerciais, incluindo Topamax, Topimax, Epitamax e vários medicamentos genéricos. Em alguns países da UE, o topiramato está disponível em associação com fentermina como Qsiva.

### **Informações adicionais sobre o procedimento**

A revisão do topiramato foi iniciada a pedido da agência de medicamentos francesa, nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#). Tal está relacionado com uma revisão dos sinais de segurança que teve início em [julho de 2022](#) e terminou em setembro de 2022.

A revisão foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. Uma vez que todos os medicamentos contendo topiramato são autorizados a nível nacional, as recomendações do PRAC foram enviadas ao Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado — Humano (CMDh). O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Listenstaine e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados através de procedimentos nacionais em toda a UE.

Uma vez que a posição do CMDh foi adotada por consenso, as medidas serão diretamente implementadas pelos Estados-Membros nos quais estes medicamentos estão autorizados.