

Zugo, Marzo 2023

Comunicazione importante sulla sicurezza

Topamax[®], Topiramat-Mepha Teva, Topiramate Sandoz[®], Topiramato Spirig HC[®]

TOPIRAMATO: AGGIORNAMENTO DELL'INFORMAZIONE SUL MEDICAMENTO RELATIVAMENTE ALL'USO DI TOPIRAMATO DURANTE LA GRAVIDANZA E L'ALLATTAMENTO E ALL'IMPLEMENTAZIONE DI UN PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA

Gentili Signore e Signori,

con la presente comunicazione scritta vi informiamo, in accordo con Swissmedic, della revisione dell'Informazione professionale e dell'Informazione destinata ai pazienti dei medicinali contenenti topiramato e dell'implementazione di un programma di prevenzione della gravidanza.

A seguito della pubblicazione di due studi epidemiologici che indicano un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (disturbi dello spettro autistico e disabilità intellettiva) nei bambini esposti *in utero* al topiramato, vengono riviste le rubriche «Posologia/impiego», «Controindicazioni», «Avvertenze e misure precauzionali», «Interazioni» e «Gravidanza, allattamento». Misure analoghe sono in corso di attuazione anche nell'UE per i medicinali contenenti topiramato.

Inoltre, la presente comunicazione scritta serve anche a ricordarvi i rischi di malformazioni congenite correlate all'assunzione di topiramato durante la gravidanza.

Sintesi

- **Se usato in gravidanza, il topiramato può causare gravi malformazioni congenite e restrizioni della crescita fetale. Dati recenti suggeriscono anche un possibile aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo, tra cui disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) in seguito all'assunzione di topiramato durante la gravidanza.**
- **Controindicazioni:**
 - **Profilassi dell'emicrania:**
Il topiramato è controindicato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi altamente efficaci.

- **Trattamento dell'epilessia:**

Il topiramato è controindicato in gravidanza, a meno che non vi sia un trattamento alternativo idoneo. Esiste inoltre una controindicazione nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi altamente efficaci. L'unica eccezione è rappresentata dalle donne per le quali non esiste un'alternativa idonea, ma che stanno pianificando una gravidanza e che sono adeguatamente informate sui rischi correlati all'assunzione di topiramato durante la gravidanza.

- **Il trattamento delle ragazze e delle donne in età fertile deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione di pazienti con epilessia o emicrania. 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 assumono topiramato, il trattamento deve essere rivalutato per confermare che il programma di prevenzione della gravidanza sia rispettato.**
- **Le rubriche «Controindicazioni», «Avvertenze e misure precauzionali» e «Gravidanza, allattamento» e le altre informazioni pertinenti sull'uso di topiramato in gravidanza dell'Informazione professionale vengono riviste tenendo conto delle evidenze disponibili. Vengono riviste anche le rubriche corrispondenti dell'Informazione destinata ai pazienti.**
- **Sulla scatola di cartone è ora presente un pittogramma indicante la controindicazione in gravidanza.**
- **Le misure per la minimizzazione del rischio prevedono la realizzazione di materiali educazionali (un opuscolo per i professionisti della salute, compreso un modulo di informazione dei rischi, un opuscolo per le pazienti e una scheda paziente).**

Informazioni di base

Il topiramato è indicato in casi di

- **Epilessia**
 - in monoterapia per pazienti di età pari o superiore a 7 anni con epilessia di nuova diagnosi. Non si dispone di dati sufficienti su forme di epilessia difficili da controllare;
 - per il passaggio alla monoterapia con topiramato in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 7 anni, quando questo cambiamento è indicato ad esempio per scarsa tollerabilità o fallimento della terapia con altri antiepilettici;
 - come terapia aggiuntiva in adulti e bambini (a partire dai 2 anni di età) con forme di crisi parziali e crisi tonico-cloniche generalizzate;
 - come terapia aggiuntiva per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut in adulti e in bambini a partire dai 2 anni di età.
- **Emicrania**
 - Il topiramato è indicato per la profilassi dell'emicrania in adulti e adolescenti di età superiore ai 16 anni. Finora non è stato studiato il beneficio di topiramato nel trattamento degli attacchi acuti di emicrania.

I dati di due studi osservazionali su popolazione (1,2) nei Paesi scandinavi, condotti in gran parte con lo stesso set di dati di quasi 300 bambini di madri con epilessia, esposti *in utero* al topiramato, rispetto ai bambini di madri con epilessia, non esposti a un antiepilettico, suggeriscono che la prevalenza dei disturbi dello spettro autistico, della disabilità intellettiva o del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) potrebbe essere da due a tre volte superiore.

Un terzo studio di coorte osservazionale (3) condotto negli Stati Uniti non ha riscontrato alcuna evidenza di un aumento dell'incidenza cumulativa di questi risultati fino all'età di 8 anni, in circa 1 000 bambini di madri con epilessia esposti *in utero* al topiramato, rispetto ai bambini di madri con epilessia che non hanno ricevuto un antiepilettico.

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

- È stato riscontrato un rischio aumentato di malformazioni congenite (ad es. difetti cranio-facciali, ipospadia e anomalie a carico di vari distretti corporei) e in particolare il rischio di sviluppo di labiopalatoschisi nei neonati esposti nel il primo trimestre. I dati del registro nordamericano sull'uso di medicinali antiepilettici durante la gravidanza relativi alla monoterapia con topiramato hanno evidenziato una prevalenza di malformazioni congenite gravi circa tre volte superiore (4.3%), rispetto a un gruppo di riferimento che non assumeva antiepilettici (1.4%) (4).
- I dati dei registri delle gravidanze indicano una maggiore prevalenza di basso peso alla nascita (< 2 500 grammi) e di neonati troppo piccoli o di peso troppo basso per l'età gestazionale (SGA; *Small for Gestational Age*, definita come peso alla nascita inferiore al 10° percentile corretto per l'età gestazionale, stratificato per sesso) in monoterapia con topiramato. Nel registro nordamericano sull'uso di medicinali antiepilettici durante la gravidanza, il rischio per SGA nei bambini nati da donne che assumevano topiramato era del 18%, rispetto al 5% nei bambini nati da donne senza epilessia che non assumevano antiepilettici (5).

Elementi chiave del programma di prevenzione della gravidanza

In ragazze e donne in età fertile:

- Il trattamento con topiramato deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione di pazienti con epilessia o emicrania.
- Devono essere prese in considerazione opzioni di trattamento alternative.
- La necessità del trattamento con topiramato in questi gruppi di pazienti deve essere rivalutata almeno una volta all'anno.

In donne in età fertile:

- Il topiramato è controindicato come profilassi dell'emicrania:
 - In gravidanza.
 - In donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi altamente efficaci.
- Il topiramato è controindicato come profilassi dell'epilessia:
 - In gravidanza, a meno che non sia disponibile un trattamento alternativo idoneo.
 - In donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi altamente efficaci. L'unica eccezione è rappresentata dalle donne per le quali non esiste un'alternativa adatta, ma che stanno pianificando una gravidanza e che sono adeguatamente informate sui rischi correlati all'assunzione di topiramato durante la gravidanza.

- Prima di iniziare il trattamento, deve essere effettuato un test di gravidanza.
- La paziente deve essere adeguatamente informata ed essere consapevole dei rischi correlati all'uso di topiramato durante la gravidanza. Ciò include anche la necessità da parte della paziente di rivolgersi a un medico specialista se sta pianificando una gravidanza e di rivolgersi immediatamente a un medico specialista se si instaura o si sospetta una gravidanza, mentre si sta assumendo topiramato.
- Durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento con topiramato è necessario usare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace (ad es. un dispositivo intrauterino) o due metodi contraccettivi complementari, tra cui un metodo contraccettivo di barriera.
- Se una donna sta pianificando una gravidanza, prima di interrompere l'utilizzo del contraccettivo si deve fare il possibile per passare a un trattamento alternativo idoneo, prima del concepimento. Nel trattamento dell'epilessia, la donna deve essere informata anche dei rischi per la gravidanza derivanti da crisi epilettiche non controllate.
- Se una donna che assume topiramato rimane incinta, deve essere riferita a uno specialista per la rivalutazione del trattamento con topiramato e la presa in considerazione di opzioni di trattamento alternative.
- Se una donna in trattamento con topiramato per la profilassi dell'emicrania rimane incinta, il trattamento deve essere interrotto tempestivamente e la donna deve essere riferita ad un medico specialista per un attento monitoraggio prenatale e una consulenza.

In ragazze:

- I medici prescrittori devono verificare che i genitori o i caregiver di ragazze che assumono topiramato siano consapevoli della necessità di rivolgersi il prima possibile allo specialista dopo la comparsa delle prime mestruazioni.
- In tal caso, la paziente e i suoi genitori o caregiver dovranno essere adeguatamente informati dei rischi dell'esposizione a topiramato *in utero* e della necessità di un contraccettivo altamente efficace.

Raccomandazioni per gli specialisti

Informazione professionale

Le rubriche «Posologia/impiego», «Controindicazioni», «Avvertenze e misure precauzionali», «Interazioni» e «Gravidanza, allattamento» dell'Informazione professionale svizzera vengono aggiornate. Vengono riviste anche le rubriche corrispondenti dell'Informazione destinata ai pazienti.

L'informazione sul medicamento aggiornata è pubblicata sul sito www.swissmedicinfo.ch.

La rubrica «Avvertenze e misure precauzionali» dell'Informazione professionale viene inoltre integrata come segue:

- Sezione Programma di prevenzione della gravidanza:
 - Inserire il seguente «**Boxed Warning**»:

Il topiramato è un teratogeno e comporta un rischio aumentato di malformazioni congenite, restrizione della crescita e possibili disturbi del neurosviluppo nei bambini esposti *in utero* al topiramato (cfr. «Gravidanza, allattamento»).

- Adottare una nota in cui si informa che il materiale educativo su queste misure è disponibile per il personale medico specializzato e i pazienti (o i genitori/caregiver) e che l'opuscolo per le pazienti deve essere messo a disposizione di tutte le donne in età fertile che assumono topiramato e che esiste una scheda paziente.

Scatola di cartone - Pittogramma

Sulle scatole di cartone è presente un pittogramma che indica la controindicazione per le donne in gravidanza:



Risiko für Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen der ungeborenen Kinder bei Einnahme während der Schwangerschaft.
Notwendigkeit einer wirksamen Methode zur Empfängnisverhütung.
Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Ihre Ärztin, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind.
Unterbrechen Sie die Einnahme von Topamax nicht ohne Einverständnis Ihres Arztes.

Materiale educativale

Per aiutare i professionisti sanitari e le pazienti a evitare l'esposizione al topiramato durante la gravidanza e per fornire informazioni sui rischi dell'assunzione di topiramato durante la gravidanza, viene fornito il seguente materiale educativo:

- un **opuscolo per i professionisti sanitari** che si occupano dell'assistenza alle bambine e alle donne in età fertile che assumono topiramato, compreso un **modulo di informazione dei rischi** da utilizzare al momento dell'inizio del trattamento e ad ogni revisione annuale del trattamento con topiramato da parte del medico curante;
- un **opuscolo per le pazienti**, che deve essere consegnato a tutte le ragazze e giovani donne o ai loro genitori/caregiver e alle donne in età fertile che assumono topiramato;
- una **scheda paziente**.

Notifiche di effetti indesiderati

Per le notifiche di effetti indesiderati da medicinali (EI), Swissmedic raccomanda di utilizzare il portale di segnalazione Electronic Vigilance System (EIViS) sviluppato a tale scopo. Tutte le informazioni necessarie a questo proposito si trovano su www.swissmedic.ch.

Dati di contatto

Per ulteriori domande o informazioni, contatti i titolari dell'omologazione elencati di seguito.

Cordiali saluti

Titolari dell'omologazione interessati

I nuovi materiali educazionali sono disponibili anche presso le aziende elencate di seguito e presso Swissmedic: www.swissmedic.ch (area DHPC/HPC).

Medicamento	Titolare dell'omologazione	Contatto
<p>Topamax 25 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topamax 50 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topamax 100 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topamax 200 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topamax 15 mg, capsule</p> <p>Topamax 50 mg, capsule</p>	<p>Janssen-Cilag AG Gubelstrasse 34 CH-6300 Zug</p>	<p>Informazioni mediche: janssen-medinfo@its.jnj.com Tel. +41 58 231 34 34</p> <p>Notifiche di EI: pharmacovigilance@jacch.jnj.com</p>
<p>Topiramate-Mepha Teva 25 mg, Lactab*</p> <p>Topiramate-Mepha Teva 50 mg, Lactab*</p> <p>Topiramate-Mepha Teva 100 mg, Lactab*</p> <p>Topiramate-Mepha Teva 200 mg, Lactab*</p>	<p>Mepha Pharma AG Kirschgartenstrasse 14 4051 Basilea</p>	<p>Informazioni mediche: medizinschweiz@mepha.ch Tel. 0800 00 55 88</p> <p>Notifiche di EI: pharmacovigilance@tevapharma.ch</p>
<p>Topiramate Sandoz 25 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topiramate Sandoz 50 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topiramate Sandoz 100 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topiramate Sandoz 200 mg, compresse rivestite con film</p>	<p>Sandoz Pharmaceuticals AG Suurstoffi 14 6343 Rotkreuz</p>	<p>Informazioni mediche: medwiss.switzerland@sandoz.com</p> <p>Notifiche di EI: medwiss.switzerland@sandoz.com</p>
<p>Topiramato Spirig HC 25 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topiramato Spirig HC 50 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topiramato Spirig HC 100 mg, compresse rivestite con film</p> <p>Topiramato Spirig HC 200 mg, compresse rivestite con film</p>	<p>Spirig HealthCare AG Industriestrasse 30 4622 Egerkingen</p>	<p>Informazioni mediche/Notifiche di EI: pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch Tel. +41 62 388 85 88</p>

**La produzione di Topiramate-Mepha Teva è stata interrotta e non saranno forniti ulteriori lotti. La realizzazione del materiale educazionale viene sospesa. Il titolare dell'omologazione Mepha Pharma AG adatterà per questo medicamento solo la versione elettronica delle informazioni sul prodotto.*

Bibliografia

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.* Pubblicato online il 31 maggio 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.
2. Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* Pubblicato online il 17 aprile 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Pubblicazione online prima della stampa. 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.