

## CARTA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### **TOPAMAX® (Topiramato):**

#### **Novas restrições para prevenir exposição durante a gravidez**

Prezado (a) Profissional de Saúde,

Esta carta está sendo enviada, em acordo com a autoridade regulatória do Brasil (Anvisa), para informá-lo (a) sobre a implementação de um **programa de prevenção de gravidez para medicamentos contendo topiramato.**

#### **Resumo**

- **O topiramato pode causar malformações congênitas graves e restrição do crescimento fetal quando utilizado durante a gravidez. Dados recentes também sugerem um risco possivelmente aumentado de distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo distúrbios do espectro do autismo, deficiência intelectual e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) após o uso de topiramato durante a gravidez.**
- **O topiramato para a profilaxia da enxaqueca já está contraindicado na gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos altamente eficazes.**
- **A necessidade de tratamento deve ser reavaliada ao menos anualmente.**
- **Devido a uma potencial interação, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais sistêmicos devem ser aconselhadas a utilizar também um método de barreira.**
- **Para mulheres com potencial para engravidar que atualmente utilizam topiramato, o tratamento deve ser reavaliado para confirmar que o programa de prevenção da gravidez é cumprido.**
- **O topiramato só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. Ao tratar e aconselhar mulheres com potencial para engravidar, o médico prescritor deve avaliar os benefícios da terapêutica contra os riscos e considerar opções terapêuticas alternativas. Se este medicamento for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este medicamento, a paciente deve ser informada do risco potencial para o feto.**

#### **Antecedentes da preocupação de segurança**

- Monoterapia em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada ou para conversão em monoterapia em pacientes com epilepsia.
- Terapêutica adjuvante para adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos com crises parciais ou crises tônico-clônicas generalizadas.
- Terapêutica adjuvante em adultos e crianças para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox Gastaut.
- Profilaxia da enxaqueca em pacientes com 12 anos de idade ou mais. A utilidade de TOPAMAX® no tratamento agudo da enxaqueca não foi estudada.

Dados de dois estudos observacionais de registro de base populacional<sup>(1,2)</sup> realizados em grande parte no mesmo conjunto de dados dos países nórdicos sugerem que pode haver uma prevalência 2 a 3 vezes maior de transtornos do espectro do autismo, deficiência intelectual ou transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em quase 300 filhos de mães com epilepsia expostos ao topiramato no útero, em comparação com filhos de mães com epilepsia não expostos a um medicamento antiepiléptico.

Um terceiro estudo de coorte observacional<sup>(3)</sup> realizado nos Estados Unidos da América não sugeriu um aumento da incidência cumulativa destes resultados aos 8 anos de idade em 1.030 filhos de mães com epilepsia expostas ao topiramato no útero, em comparação com filhos de mães com epilepsia não expostas ao topiramato, após ajuste para indicação e outros fatores de confusão.

Já é bem conhecido que o topiramato pode causar grandes malformações congênicas e restrição do crescimento fetal quando usado durante a gravidez. Os dados clínicos dos registros de gravidez indicam que os bebês expostos à monoterapia com topiramato apresentam:

- Um risco aumentado de malformações congênicas (particularmente fissura labiopalatina, hipospádia e anomalias envolvendo vários sistemas do corpo) após exposição durante o primeiro trimestre. Os dados do registro norte-americano de gravidez com medicamentos antiepilépticos para monoterapia com topiramato mostraram uma prevalência aproximadamente 3 vezes maior de malformações congênicas maiores (4,3%), em comparação com um grupo de referência que não toma medicamento antiepiléptico (1,4%). Além disso, dados de outros estudos indicam que, em comparação com a monoterapia, existe um risco aumentado de efeitos teratogênicos associados à utilização de FAE em terapêutica combinada. Foi relatado que o risco depende da dose; efeitos foram observados em todas as doses.<sup>(4)</sup>
- Maior prevalência de baixo peso ao nascer (< 2.500 gramas) em comparação com um grupo de referência.<sup>(5)</sup>
- Uma maior prevalência de ser pequeno para a idade gestacional (PIG; definido como peso ao nascer abaixo do percentil 10 corrigido para a idade gestacional, estratificado por sexo). As consequências a longo prazo das conclusões de acerca de bebês pequenos para a idade gestacional não puderam ser determinadas.<sup>(5)</sup>

Para mulheres com potencial para engravidar que atualmente utilizam topiramato, o tratamento deve ser reavaliado para confirmar que o programa de prevenção da gravidez é cumprido (descrito abaixo).

### **Elementos-chave do programa de prevenção da gravidez**

#### Em crianças do sexo feminino e mulheres com potencial para engravidar:

- O tratamento com topiramato deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de epilepsia ou de enxaqueca, respectivamente.
- Devem ser consideradas opções terapêuticas alternativas.
- A necessidade de tratamento com topiramato nestas populações deve ser reavaliada ao menos anualmente.

#### Em mulheres com potencial para engravidar:

- O topiramato para profilaxia da enxaqueca é contraindicado:
  - na gravidez,
  - em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos altamente eficazes.
- Testes de gravidez devem ser realizados antes de iniciar o tratamento.
- A paciente deve estar totalmente informada e compreender os riscos potenciais relacionados ao uso de topiramato durante a gravidez. Isto inclui a necessidade de consulta com um especialista se a mulher estiver planejando uma gravidez e de contato imediato com um especialista se engravidar ou suspeitar que possa estar grávida.
- Ao menos um método contraceptivo altamente eficaz (como um dispositivo intrauterino) ou duas formas complementares de contraceção, incluindo um método de barreira, devem ser utilizados durante o tratamento e por ao menos 4 semanas após a interrupção do tratamento. As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais sistêmicos devem ser aconselhadas a utilizar também um método de barreira.
- Se uma mulher estiver planejando engravidar, devem ser feitos esforços para alterar para um tratamento alternativo apropriado para epilepsia ou enxaqueca antes de a contraceção ser descontinuada. Para o tratamento da epilepsia, a mulher também deve ser informada sobre os riscos da epilepsia não controlada para a gravidez.
- Se uma mulher em tratamento com topiramato para a epilepsia engravidar, deverá ser imediatamente encaminhada para especialistas para reavaliar o tratamento com topiramato e considerar opções alternativas de tratamento, bem como para monitorização e aconselhamento de pré-natal cuidadosos.

- Se uma mulher em tratamento com topiramato como profilaxia da enxaqueca engravidar, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. A mulher deve ser encaminhada para um especialista para monitorização e aconselhamento de pré-natal cuidadosos.

Em crianças do sexo feminino (apenas para epilepsia <e enxaqueca>):

- Os prescritores devem garantir que os pais/cuidadores de crianças do sexo feminino que utilizam topiramato compreendam a necessidade de contatar um especialista assim que a criança apresentar a menarca.
- Nesse momento, o paciente e os pais/cuidadores devem receber informações abrangentes sobre os riscos devido à exposição ao topiramato in útero e a necessidade de utilizar medicamentos de contracepção altamente eficazes.

### **Material educativo**

A fim de ajudar os profissionais de saúde e os pacientes a evitarem a exposição ao topiramato durante a gravidez e fornecer informações sobre os riscos do uso de topiramato durante a gravidez, serão disponibilizados materiais educativos, incluindo:

- um guia para profissionais de saúde envolvidos no cuidado de crianças do sexo feminino e mulheres com potencial para engravidar que usam topiramato, incluindo um formulário de conscientização de risco, que deve ser utilizado e assinado no momento do início do tratamento e durante cada revisão anual do tratamento com topiramato pelo médico assistente;
- um guia do paciente que deve ser fornecido a todas as crianças do sexo feminino ou aos seus pais/cuidadores e mulheres em idade fértil que utilizam topiramato.

Uma advertência textual e um pictograma sobre o risco teratogênico será adicionada à embalagem exterior de todos os medicamentos que contêm topiramato.

### **Reporte de eventos adversos**

Quaisquer suspeitas de eventos adversos devem ser notificadas à companhia por meio de um dos canais oficiais: **Infocenterbr@its.jnj.com** ou **0800 701 1851 [Todos os dias úteis (08-18hs)]**

**Ponto de contato da empresa: 0800 701 1851 OU <https://www.janssen.com/brasil/contato>**

### **Referências**

<sup>1</sup>**Bjork** M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Associação entre exposição pré-natal a medicamentos antiepilépticos e risco de autismo e deficiência intelectual. JAMA Neurol. Publicado online em 31 de maio de 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

<sup>2</sup>**Dreier** JW, Bjork M, Alvestad S, et al. Exposição pré-natal a medicamentos antiepilépticos e incidência de transtornos psiquiátricos com início na infância e adolescência. JAMA Neurol. Publicado online em

17 de abril de 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Publicação online antes da impressão. PMID: 37067807.

<sup>3</sup>**Hernández-Díaz** S, Straub L, Bateman BT, et al. Risco de autismo após exposição pré-natal ao topiramato, valproato ou lamotrigina. *N Engl J Med.* 21 mar 2024;390(12):1069-1079. doi: 10.1056/NEJMoa2309359. PMID: 38507750; PMCID: PMC11047762.

<sup>4</sup>**Cohen** JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Segurança comparativa da monoterapia com medicamentos antiepilépticos em relação a malformações congênitas maiores. *Ann Neurol.* 2023; 93(3):551-562.

<sup>5</sup>**Hernandez-Diaz** S, McElrath TF, Pennell PB et al. Crescimento fetal e parto prematuro em mulheres grávidas em uso de medicamentos antiepilépticos. Registro Norte-Americano de Gravidez por Medicamentos Antiepilépticos (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry). *Ann Neurol.* 2017 set;82(3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID: 28856694.