

034-24/CNFV/DFV/DNFD  
11 de julio de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MGTER. VRIEL B. PÉREZ M.**  
Director Nacional de Farmacia y Drogas



**NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**

**NUEVAS MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS PARA EL USO DE TOPIRAMATO EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y CON CAPACIDAD REPRODUCTIVA, INCLUYENDO UN PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO**

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés), publicó en su sitio web nuevas medidas de seguridad para el uso de topiramato, incluyendo un programa de prevención de embarazo.

Tras una revisión exhaustiva de la seguridad de los medicamentos anticonvulsivantes durante el embarazo, incluido topiramato, se publicó nueva información de seguridad en enero de 2021. Desde entonces, han aparecido nuevos datos de estudios que reportan un potencial incremento en el riesgo de trastornos del espectro autista y efectos sobre el desarrollo del aprendizaje en niños expuestos al topiramato durante el embarazo. Estos nuevos datos, y los datos que sugieren un aumento del uso de topiramato en mujeres en edad fértil, desencadenaron una nueva revisión de seguridad. Esta revisión examinó los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas, los efectos sobre el crecimiento y el desarrollo del bebé y el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico cuando se utiliza topiramato durante el embarazo.

Esta revisión concluyó que el uso de topiramato durante el embarazo está asociado con daños significativos para el feto (tanto por los riesgos confirmados de malformaciones congénitas y bajo peso al nacer como por el riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo). Los datos acumulados sugieren que:

- ❖ Topiramato se encuentra entre los medicamentos anticonvulsivantes asociados con un mayor riesgo de malformaciones congénitas (aproximadamente de 4 a 9 por cada 100 bebés en comparación con alrededor de 1 a 3 bebés por cada 100 en la población general).
- ❖ El riesgo de malformaciones congénitas con topiramato parece depender de la dosis, sin embargo, no se puede establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.
- ❖ Topiramato se asocia con una alta prevalencia de bebés que nacen pequeños para la edad gestacional y pesan menos al nacer (aproximadamente 18 por cada 100 bebés afectados); este riesgo es mayor que el de los bebés nacidos de mujeres con epilepsia que no toman medicamentos anticonvulsivantes (aproximadamente 5 por cada 100 bebés afectados) y puede ser mayor que el riesgo con algunos otros medicamentos anticonvulsivantes.
- ❖ Topiramato puede estar asociado con un riesgo aproximadamente 2 a 3 veces mayor de discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y trastorno por déficit de atención e



hiperactividad en comparación con los niños nacidos de madres con epilepsia que no toman medicamentos anticonvulsivantes.

**Nuevas medidas de seguridad establecidas por la MHRA:**

Basado en los datos acumulados sobre estos riesgos, se están introduciendo más restricciones con respecto al uso de topiramato en mujeres en edad fértil y durante el embarazo.

El uso de topiramato está contraindicado en:

- ❖ Mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo (para todas las indicaciones).
- ❖ Durante el embarazo para la profilaxis de la migraña
- ❖ Durante el embarazo para el tratamiento de la epilepsia a menos que no haya otro tratamiento adecuado.

La MHRA ha desarrollado materiales de apoyo al programa de prevención de embarazo que incluyen:

- ❖ Guía para pacientes con migraña y epilepsia, que se proporcionará a todas las niñas y mujeres en edad fértil que hayan comenzado a tomar o sigan tomando medicamentos que contengan topiramato.
- ❖ Guía para profesionales de la salud sobre migraña y epilepsia.
- ❖ Formulario de concienciación de riesgos para la migraña y la epilepsia, para que el profesional de la salud y el paciente (o persona responsable) lo firmen al iniciar el tratamiento con topiramato y en las revisiones anuales del tratamiento.
- ❖ Tarjeta del paciente: los fármacos deben entregarla a todas las pacientes a las que se les dispense topiramato para informarles de los riesgos.

La MHRA añadirá un símbolo de advertencia visual al envase de topiramato. Este símbolo mostrará a una mujer embarazada dentro de un círculo rojo atravesado por una línea, con un texto de advertencia sobre los riesgos e información sobre las nuevas medidas. Hasta que los símbolos de advertencia estén presentes en las cajas de los productos, la MHRA permitirá el uso de calcomanías. La dispensación de topiramato involucrará dispensar cajas completas siempre que sea posible. De esta manera, las pacientes siempre verán el símbolo y recibirán la información de advertencia.

Además, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) extiende la contraindicación de uso durante el embarazo en la indicación de control de peso para la combinación de topiramato con fentermina.

**Situación en Panamá:**

De acuerdo con la Base de Datos de Registro Sanitario de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en Panamá se encuentran registrados 9 productos farmacéuticos que contienen topiramato solo y 3 en combinación con fentermina.

Nombre Comercial	Principio activo	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Istaril 3.75 mg/23 mg Cápsulas Rígidas de Liberación Controlada	Fentermina + topiramato	Farmacéutica Paraguaya, S.A., Paraguay	112734
Istaril 7.5 mg/46 mg Cápsulas Rígidas de Liberación Controlada	Fentermina + topiramato	Farmacéutica Paraguaya, S.A., Paraguay	112735
Istaril 15 mg/92 mg Cápsulas Rígidas de Liberación Controlada	Fentermina + topiramato	Farmacéutica Paraguaya, S.A., Paraguay	112736
Topical 100 mg Recubiertos	Topiramato	Monte Verde, S.A., Argentina	74559
Topical 25 mg Recubiertos	Topiramato	Monte Verde, S.A., Argentina	74557
Topical 50 mg Recubiertos	Topiramato	Monte Verde, S.A., Argentina	74558



Neurotoprel Comprimidos Recubiertos	Topiramato 25 mg	Topiramato	Laboratorios Recalcine, S.A., Chile	76400
Neurotoprel Comprimidos Recubiertos.	Topiramato 50 mg	Topiramato	Laboratorios Recalcine, S.A., Chile	75778
Topiramato Comprimidos Recubiertos con Película EFG	Normon 100 mg	Topiramato	Laboratorios Normon, S.A., España	77230
Topiramato Comprimidos Recubiertos con Película EFG.	Normon 50 mg	Topiramato	Laboratorios Normon, S.A., España	77229
Topiramato Comprimidos Recubiertos con Película EFG.	Normon 25 mg	Topiramato	Laboratorios Normon, S.A., España	77228
Topiramato tabletas recubiertas	Maxihealth 100 (100mg)	Topiramato	Aurochem Pharmaceuticals (India) PVT. LTD.	83160

Fuente: Base de Datos de Consulta de Trámites de Registro Sanitario de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consulta: 11 de julio de 2024.

De marzo de 2012 a la fecha, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido cinco notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a topiramato en las cuales se describe: disartría, alucinaciones, somnolencia severa, desorientación, lupus, urticaria generalizada grave, eritema y edema de cara.

En julio de 2022, la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas comunicó mediante la nota de seguridad de medicamentos 017-22/CNFV/DFV/DNFD las conclusiones y recomendaciones de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) sobre la revisión del perfil de seguridad de topiramato en mujeres embarazadas y el incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y la restricción del crecimiento fetal.

En septiembre de 2023, mediante la nota de seguridad de medicamentos 055-23/CNFV/DFV/DNFD, se reitera el riesgo de trastornos del neurodesarrollo, malformaciones congénitas y restricción del crecimiento fetal asociado al uso de topiramato durante el embarazo.

Como medida de minimización de riesgos, la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas estableció mediante la Resolución N° 331 de 25 de agosto de 2022, el uso de la tarjeta de consentimiento informado en mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva que sean tratadas con productos que contengan topiramato. Es importante señalar que derivado de las nuevas recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la MHRA en torno al programa de prevención de embarazo, se estarán actualizando las medidas de minimización de riesgos en una nueva resolución.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población informa lo siguiente:

**A los profesionales de la salud:**

- ❖ Topiramato puede provocar malformaciones congénitas importantes y restricción del crecimiento fetal cuando se utiliza durante el embarazo. Datos recientes también sugieren un posible mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico después del uso de topiramato durante el embarazo.
- ❖ Se contraindica el uso de topiramato para el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo a menos que no exista una alternativa terapéutica adecuada. Topiramato también está contraindicado en mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva con epilepsia que no utilizan métodos anticonceptivos altamente eficaces. La única excepción es una mujer para la que no existe una alternativa adecuada pero que está planeando un embarazo y que ha sido plenamente informada sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo.
- ❖ El topiramato está contraindicado durante el embarazo en la prevención de la migraña y en el tratamiento del control de peso. Se debe suspender el topiramato si la paciente queda embarazada o está planeando tener un bebé. Las pacientes en edad fértil y con capacidad

reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 4 semanas después de suspender el tratamiento con topiramato.

❖ Todas las mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva que estén siendo tratadas con medicamentos que contengan topiramato deben cumplir los requisitos del Programa de Prevención del Embarazo. Estas condiciones también son aplicables a las pacientes que no sean sexualmente activas, a menos que el médico que prescribe considere que existen razones convincentes para indicar que no existe riesgo de embarazo.

❖ Los requisitos del Programa de Prevención de Embarazo son los siguientes:

- Evaluar el potencial de embarazo y discutir la necesidad de que la paciente participe en este programa.
- Asegúrese de que se ha descartado el embarazo mediante una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con topiramato.
- Informe a las pacientes sobre los posibles riesgos del uso de topiramato durante el embarazo y las opciones de tratamiento disponibles.
- Asesore a las pacientes sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante todo el tratamiento y al menos durante cuatro semanas después de la última dosis de topiramato. Tome en cuenta que topiramato puede afectar las concentraciones plasmáticas del anticonceptivo hormonal, por lo que podría ser necesario utilizar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.
- Complete la tarjeta de consentimiento informado y lista de verificación con la paciente (o persona responsable)
- Revise el tratamiento con topiramato al menos una vez al año para confirmar que se han tomado las medidas adecuadas y si la paciente está planeando un embarazo o ha quedado embarazada. Se debe garantizar que la paciente esté plenamente informada y haya comprendido los riesgos y las medidas a tomar.

❖ El tratamiento con topiramato en pacientes en edad fértil y con capacidad reproductiva debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o la migraña. El tratamiento con la combinación topiramato y fentermina debe ser realizado por un médico con experiencia en el control de peso.

❖ Consulte en la sección de alertas y comunicados de la página web del Ministerio de Salud, las siguientes notas de seguridad:

- Nota de seguridad de Medicamentos 055-23/CNFV/DFV/DNFD de 8 de septiembre de 2023, titulada “se reitera el riesgo de trastornos del neurodesarrollo, malformaciones congénitas y restricción del crecimiento fetal asociado al uso de topiramato durante el embarazo”.
- Nota de seguridad de Medicamentos 017-22/CNFV/DFV/DNFD de 21 de julio de 2022, titulada “Nueva revisión del perfil de seguridad de topiramato debido a un mayor riesgo de discapacidades en el desarrollo neurológico en niños con exposición prenatal.
- Nota de seguridad de medicamentos 001-21/CNFV/DFV/DNFD de 15 de enero de 2021, titulada: “Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario a topiramato”.
- Nota de seguridad de Medicamentos 1571/CNFV/DFV/DNFD de 24 de noviembre de 2014, titulada “Defectos en el campo visual asociado a topiramato”.

#### **A los pacientes:**

❖ Se están introduciendo nuevas medidas de seguridad para las pacientes femeninas en edad fértil y con capacidad reproductiva, ya que hay evidencia que la exposición a topiramato durante embarazo puede aumentar el riesgo de que su bebé presente malformaciones congénitas (defectos de nacimiento), bajo peso al nacer, problemas con el desarrollo de la función cerebral como trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

❖ Si es una paciente en edad fértil y con capacidad reproductiva, su médico le brindará información para que comprenda los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo. Esto se hará antes de empezar a tomar topiramato y al menos una vez al año durante el tratamiento.

❖ Toda mujer en edad fértil y con capacidad reproductiva, **debe utilizar siempre un anticonceptivo altamente eficaz** (ejemplo: dispositivo intrauterino) o dos anticonceptivos complementarios en todo momento **durante el tratamiento con topiramato y al menos durante 4 semanas después de la última dosis.**

Si está utilizando un anticonceptivo hormonal, existe la posibilidad de que la eficacia del anticonceptivo (protección anticonceptiva) se reduzca debido al topiramato; por tanto, debe utilizar también un método de barrera (ejemplo: preservativo o diafragma) para evitar el embarazo. Hable con su médico sobre que anticonceptivo es el más adecuado para usted.

- ❖ Si está embarazada o puede quedar embarazada, existen restricciones importantes sobre el uso de topiramato:
  - No tome topiramato para prevenir la migraña, ni para el control de peso corporal si está embarazada. Si cree que está embarazada y está tomando topiramato para la migraña o el control del peso, deje de tomar topiramato inmediatamente y póngase en contacto con su médico de cabecera.
  - No debe usar topiramato para el tratamiento de la epilepsia si está embarazada, a menos que no existan otros tratamientos que le brinden un control suficiente de las convulsiones.
  - Si tiene epilepsia y puede quedar embarazada, no debe usar topiramato a menos que esté usando un método anticonceptivo altamente eficaz. Si está planeando quedar embarazada y el topiramato es el único tratamiento que le proporciona suficiente control de las convulsiones, debe hablar con su médico, quien le dará información sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo y sobre los riesgos de convulsiones durante el embarazo.
  - **No suspenda el tratamiento con topiramato para el tratamiento de la epilepsia sin antes consultar a su médico.**
  - Hable con su médico si planea quedar embarazada. No deje de usar un método anticonceptivo eficaz hasta que haya discutido un tratamiento alternativo con su médico. Si está tomando topiramato para la epilepsia, no deje de tomar el medicamento sin consultar a su médico.
  - Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada o cree que podría estarlo. No suspenda el tratamiento con topiramato, ni con el anticonceptivo y programe una cita urgente con su médico.
  - Los padres deberán informar al médico cuando una niña en tratamiento con topiramato tenga la primera menstruación.
  - Lea siempre el inserto que acompaña al medicamento.

#### **A la Industria Farmacéutica:**

❖ Solicitamos a los laboratorios fabricantes de productos que contenga topiramato la actualización de la monografía e inserto para la inclusión de esta importante información de seguridad.

#### **A las Farmacias públicas y privadas:**

La Resolución N°331 de 25 de agosto de 2022 establece lo siguiente:

- ❖ El farmacéutico verificará que la tarjeta de consentimiento informado esté completamente llena.
- ❖ La dispensación de topiramato está sujeta a la presentación de la prescripción médica más la tarjeta de consentimiento informado.



- ❖ El farmacéutico durante el acto de la dispensación conservará solo la receta y le devolverá al paciente la tarjeta de consentimiento informado.
- ❖ La tarjeta de consentimiento informado tendrá una validez de 12 meses contados a partir de su firma.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea ([www.notificacentroamerica.net](http://www.notificacentroamerica.net)).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le agradecemos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

#### Fuentes de Información:

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). En línea < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/topiramate-topamax-introduction-of-new-safety-measures-including-a-pregnancy-prevention-programme#:~:text=Topiramate%20is%20now%20contraindicated%20in,harm%20to%20the%20unborn%20child>. Consultado: 11 de julio de 2024.
2. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Unión Europea. New measures to avoid topiramate exposure in pregnancy. Consultado: 11 de julio de 2024.
3. Resolución N° 331 de 25 de agosto de 2022, que establecen nuevas disposiciones sobre el uso de los productos que contienen topiramato en mujeres en edad fértil y con capacidad reproductiva. Gaceta Oficial N°29615.
4. Base de datos de reacciones adversas a medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 11 de julio de 2024.
5. Base de datos para la consulta de trámite de Registro Sanitario de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 11 de julio de 2024.

*El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma de origen.*

ED/MD-----última línea-----