



COMUNICADO MS-DRPIS-130-2025

San José, 17 de enero de 2025

A TODOS LOS TITULARES DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN TOPIRAMATO

Asunto: Actualización de monografía e inserto por Información de Seguridad comunicada en la Nota Informativa 02-24 del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El 01 de marzo del 2024 el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, publicó la Nota Informativa 02-24 titulada “TOPIRAMATO: NUEVAS MEDIDAS DE SEGURIDAD PARA EVITAR EXPOSICIÓN EN MUJERES EMBARAZADAS” con el fin de informar a los profesionales de la salud y a la población en general sobre las nuevas medidas de seguridad para los medicamentos que contienen Topiramato como principio activo en su formulación.¹

Dado lo anterior y tomando en cuenta que dentro de las funciones del CNFV se encuentran vigilar la seguridad y analizar la relación riesgo-beneficio de los medicamentos de uso humano que importan, fabrican, comercializan y utilizan en el país, según se establece en el Decreto Ejecutivo N° 35244-S “Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia” y en el Decreto Ejecutivo N° 39147-S “Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia” y en concordancia con la Nota Informativa supra citada y conforme a la elaboración sobre el Programa de prevención del embarazo, se informa a todos los titulares

¹ <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/alertas-sanitarias/alertas-farmacovigilancia/alertas-farmacovigilancia-2024/7381-01-de-marzo-de-2024-nota-informativa-02-2024-topiramato-nuevas-medidas-de-seguridad-para-evitar-exposicion-en-mujeres-embarazadas/file>

Unidad de Normalización y Control

Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Tel. 4003-5000 extensión 5292

www.ministeriodesalud.go.cr



de registro sanitario de los medicamentos que contienen estos principios activos en sus formulaciones, que deben actualizar la información de seguridad de la monografía e inserto (si dispone del mismo), tal y como se especifica a continuación:

TOPIRAMATO

Se debe añadir en la sección de Contraindicaciones, el siguiente texto:

Profilaxis de la migraña:

- Durante el embarazo.
- En mujeres fértiles que no usan métodos anticonceptivos altamente eficaces.

Epilepsia:

- Durante el embarazo, a menos que no exista un tratamiento alternativo apropiado.
- en mujeres fértiles que no usan métodos anticonceptivos altamente eficaces. La única excepción es una mujer para la cual no haya una alternativa apropiada pero que planifica un embarazo y está completamente informada sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo.

En la sección de Dosis y Administración debe añadirse el siguiente texto:

Niñas y mujeres fértiles

El tratamiento con topiramato deberá comenzar y continuar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la epilepsia o la migraña.

Deben considerarse opciones terapéuticas alternativas en niñas y mujeres fértiles (con capacidad de gestación). La necesidad de tratamiento con topiramato en estas poblaciones deberá volver a evaluarse al menos una vez por año.

Unidad de Normalización y Control

Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Tel. 4003-5000 extensión 5292

www.ministeriodesalud.go.cr



En la sección de Precauciones y Advertencias, debe añadirse el siguiente texto:

Programa de prevención del embarazo

El topiramato puede causar malformaciones congénitas mayores y restricción del crecimiento fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Algunos datos sugieren un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños de madres embarazadas en tratamiento con topiramato (topiramato in útero), mientras que otros datos no sugieren tal incremento en el riesgo.

Mujeres fértiles

Las pruebas de embarazo deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con topiramato en una mujer fértil.

La paciente debe estar completamente informada y comprender los riesgos relacionados con el uso de topiramato durante el embarazo. Esto incluye la necesidad de una consulta con un especialista si la mujer planifica un embarazo, para conversar acerca de cambiar a tratamientos alternativos antes de interrumpir los métodos anticonceptivos, y para una consulta oportuna a un especialista en caso de quedarse embarazada o si piensa que puede estar embarazada.

Niñas

Los médicos prescriptores deberán asegurarse de que los padres o cuidadores de niñas que usan topiramato comprendan la necesidad de consultar con un especialista una vez que la niña experimente la menarquia. En ese momento, la paciente y los padres/cuidadores deberán recibir información completa sobre los riesgos debido a la

Unidad de Normalización y Control

Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Tel. 4003-5000 extensión 5292

www.ministeriodesalud.go.cr



exposición al topiramato in utero, y sobre la necesidad de usar métodos anticonceptivos altamente eficaces tan pronto como sea relevante. La necesidad de continuar con la terapia con topiramato deberá volver a evaluarse y también deben considerarse opciones alternativas de tratamientos.

Los materiales educativos con respecto a estas medidas están disponibles para profesionales sanitarios y pacientes (o padres/cuidadores). La guía del paciente deberá proporcionarse a todas las mujeres fértiles que usan topiramato y a los padres/cuidadores de niñas. Una tarjeta del paciente se proporciona con el envase del producto.

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos (FAE) en general

Los especialistas deberán aconsejar a las mujeres fértiles, y especialmente las mujeres que planifican un embarazo y aquellas que están embarazadas con respecto a los riesgos potenciales al feto, causados tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico.

La necesidad de tratamiento con FAE deberá revisarse cuando una mujer planifique quedarse embarazada. En mujeres que reciben tratamiento para la epilepsia, debe evitarse una interrupción repentina de la terapia con FAE dado que esto puede provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto. Es preferible la monoterapia cada vez que sea posible porque la terapia con varios FAE podría asociarse con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Riesgo relacionado con topiramato

El topiramato es teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

En humanos, el topiramato atraviesa la placenta y se ha notificado de concentraciones similares en el cordón umbilical y en la sangre materna.

Unidad de Normalización y Control

Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Tel. 4003-5000 extensión 5292

www.ministeriodesalud.go.cr



Los datos clínicos que surgen de registros de embarazo indican que los recién nacidos de madres embarazadas en tratamiento con topiramato (topiramato *in utero*) en monoterapia tienen:

Malformaciones congénitas mayores y restricción del crecimiento fetal

- Un mayor riesgo de malformaciones congénitas (particularmente labio leporino y paladar hendido, hipospadias y anomalías relacionadas con diversos sistemas corporales) después de la exposición durante el primer trimestre. Los datos del registro norteamericano de embarazos con medicamentos antiepilépticos para el topiramato en monoterapia demostraron una prevalencia aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones congénitas (4,3 %), en comparación con el grupo de referencia que no toma FAE (1,4 %). Los datos de un estudio observacional de registro basado en la población proveniente de los países nórdicos demostraron una prevalencia aproximada de 2 a 3 veces mayor de malformaciones congénitas mayores (hasta un 9,5 %), en comparación con el grupo de referencia que no toma FAE (3,0 %). Además, los datos de otros estudios indican que, en comparación con la monoterapia, existe un mayor riesgo de efectos teratogénicos asociados con el uso de FAE en terapias combinadas. El riesgo se ha informado como dependiente de la dosis; se observaron efectos a todas las dosis. En mujeres tratadas con topiramato que hayan tenido un hijo con una malformación congénita, parece haber un mayor riesgo de malformaciones en embarazos subsiguientes al estar expuestas al topiramato.
- Una mayor prevalencia de peso bajo al nacer (< 2 500 gramos) en comparación con el grupo de referencia.
- Una mayor prevalencia de ser pequeño para la edad gestacional (SGA por sus siglas en inglés; lo que se define como un peso al nacer por debajo del percentil 10, corregido por su edad gestacional, estratificado por sexo). En el registro norteamericano de embarazos con medicamentos antiepilépticos, el riesgo de SGA en hijos de mujeres que reciben topiramato fue del 18 % en comparación con el 5 %

Unidad de Normalización y Control

Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Tel. 4003-5000 extensión 5292

www.ministeriodesalud.go.cr



en hijos de mujeres sin epilepsia que no reciben un FAE. Las consecuencias a largo plazo de los hallazgos de SGA no pudieron determinarse.

Trastornos del desarrollo neurológico

- Los datos provenientes de dos estudios observacionales de registro basados en la población realizados en prácticamente el mismo conjunto de datos proveniente de los países nórdicos sugieren que puede existir una prevalencia de 2 a 3 veces mayor de trastornos del espectro autista, discapacidades intelectuales o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en casi 300 hijos de madres con epilepsia y embarazadas en tratamiento con topiramato (topiramato in utero en comparación con los hijos de madres con epilepsia no expuestas a un FAE. Un tercer estudio observacional de cohortes proveniente de EE. UU. no sugirió un aumento en la incidencia acumulativa de estos desenlaces hasta los 8 años de edad en aproximadamente 1 000 hijos de madres con epilepsia y embarazadas en tratamiento con topiramato (topiramato in utero), en comparación con los hijos de madres con epilepsia no expuestas a un FAE.

Indicación para la epilepsia

- El topiramato está contraindicado durante el embarazo, a menos que no exista un tratamiento alternativo apropiado (ver la sección de Contraindicaciones y la sección de Precauciones y Advertencias).
- La mujer debe estar completamente informada y comprender los riesgos de usar el topiramato durante el embarazo. Esto incluye una conversación sobre los riesgos para el embarazo de la epilepsia no controlada.
- Si una mujer planifica quedarse embarazada, deben hacerse esfuerzos por cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de interrumpir los métodos anticonceptivos.

Unidad de Normalización y Control

Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Tel. 4003-5000 extensión 5292

www.ministeriodesalud.go.cr



- Si una mujer se queda embarazada al tomar topiramato, deberá ser remitida oportunamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con topiramato y considerar opciones alternativas de tratamiento.
- Si se usa el topiramato durante el embarazo, la paciente deberá remitirse a un especialista para evaluación y asesoría con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse una monitorización prenatal cuidadosa.

Indicación para profilaxis para la migraña

Topiramato está contraindicado durante el embarazo (ver la sección de Contraindicaciones y la sección de Interacciones).

Mujeres fértiles (todas las indicaciones)

El topiramato está contraindicado en mujeres fértiles que no usan métodos anticonceptivos altamente eficaces. La única excepción es una mujer con epilepsia para la cual no haya una alternativa apropiada pero que planifica un embarazo y está completamente informada sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo (ver las secciones Contraindicaciones, Interacciones y Precauciones y Advertencias).

Se debe usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (tal como un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios incluido un método de barrera (ver las secciones Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias y Interacciones) durante el tratamiento y durante el menos 4 semanas después de interrumpir el tratamiento con este principio activo.

Deben considerarse opciones terapéuticas alternativas en mujeres fértiles.

Las pruebas de embarazo deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con topiramato en una mujer fértil.

Unidad de Normalización y Control

Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Tel. 4003-5000 extensión 5292

www.ministeriodesalud.go.cr



La paciente debe estar completamente informada y comprender los riesgos relacionados con el uso de topiramato durante el embarazo. Esto incluye la necesidad de una consulta con un especialista si la mujer planifica un embarazo y para una consulta oportuna a un especialista en caso de quedarse embarazada o si piensa que puede estar embarazada y está tomando topiramato.

Para mujeres con epilepsia, los riesgos de la epilepsia no controlada para el embarazo también deben tenerse en cuenta (ver las secciones Contraindicaciones, y Precauciones y Advertencias).

Para las niñas (ver sección Precauciones y Advertencias).

En la sección de reacciones adversas, debe añadirse el siguiente texto:

Malformaciones congénitas y restricciones en el crecimiento fetal (ver la sección de Precauciones y Advertencias).

Adicionalmente, en la sección de Farmacología Clínica sobre seguridad se debe añadir:

En estudios no clínicos, topiramato ha mostrado tener efectos teratogénicos en las especies estudiadas (ratones, ratas y conejos). En ratones, se redujo el peso fetal y la osificación esquelética con dosis de 500 mg/kg/día junto con la toxicidad materna. Las cifras generales de malformaciones fetales en ratones fueron aumentando para todos los grupos tratados con el fármaco (20, 100 y 500 mg/kg/día).

En ratas, la toxicidad materna y embriofetal relacionada con la dosis (reducción del peso fetal y/o la osificación esquelética) se observó hasta con dosis de 20 mg/kg/día y los efectos teratogénicos (defectos de las extremidades y de los dedos) con dosis de 400 mg/kg/día y superiores. En conejos, la toxicidad materna relacionada con la dosis fue observada con dosis de hasta 10 mg/kg/día con toxicidad embriofetal (aumento de la letalidad) con dosis

Unidad de Normalización y Control

Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Tel. 4003-5000 extensión 5292

www.ministeriodesalud.go.cr



de hasta 35 mg/kg/día, y efectos teratogénicos (malformaciones de las costillas y vertebrales) con dosis de 120 mg/kg/día.

Los efectos teratogénicos observados en ratas y conejos fueron similares a los observados con inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales no han sido asociados con malformaciones en humanos. Los efectos sobre el crecimiento se evidenciaron por bajo peso al nacer y durante la lactancia para crías de ratas hembras tratadas con 20 o 100 mg/kg/día durante la gestación y la lactancia. En ratas, topiramato atraviesa la barrera placentaria.

En ratas jóvenes, la administración oral de topiramato a dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de desarrollo correspondiente a la infancia, niñez y adolescencia resultó en toxicidades similares a las observadas en los animales adultos (disminución del consumo de alimentos con disminución de la ganancia de peso, hipertrofia hepatocelular centrolobular). No se produjeron efectos relevantes en el crecimiento de los huesos largos (tibia) o en la densidad mineral de los huesos (fémur), en el desarrollo antes del destete y reproductivo, en el desarrollo neurológico (incluyendo evaluaciones de la memoria y el aprendizaje), parámetros de apareamiento y fertilidad o histerotomía.

Así mismo se solicita lo siguiente:

- Eliminar cualquier texto de la monografía e inserto (si dispone del mismo) que sea incongruente con la nueva información de seguridad descrita.
- Tramitar la actualización de la monografía e inserto (si dispone del mismo) como un cambio post registro a través de la plataforma Regístrelo. Se debe indicar en el motivo o justificación del trámite: la Nota Informativa 02-24 del CNFV y el presente comunicado.
- El plazo máximo a presentar el trámite en la plataforma Regístrelo es de 90 días naturales a partir de la fecha del presente comunicado.
- Comunicar al CNFV el número de trámite que le generó la plataforma Regístrelo al correo drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Unidad de Normalización y Control

Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr

Tel. 4003-5000 extensión 5292

www.ministeriodesalud.go.cr



Se apercibe que de comprobarse el incumplimiento a este comunicado una vez vencido el plazo arriba indicado, se podrán aplicar las medidas especiales señaladas en el artículo 356 de la Ley No. 5395 Ley General de Salud y la multa del artículo 378 de la misma ley, así como las medidas señaladas en los numerales 6.2 y 12.6 del Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:18 "Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario". Decreto Ejecutivo No. 43259-COMEX-S-MEIC.

Dr. Ignacio Calderón Arroyo

Director a.i.

Regulación de Productos de Interés Sanitario



IRP/MVR

V.B.-Solicitado por: Dr. Danny Cascante Álvarez

Unidad de Normalización y Control
Drpis.farmacovigilancia@misalud.go.cr
Tel. 4003-5000 extensión 5292
www.ministeriodesalud.go.cr