



Ruj. Kami : NPRA.600-1/9/13 (29) Jld.1

Tarikh : 12 Oktober 2023

**SEMUA PEMEGANG PENDAFTARAN PRODUK
SEMUA PERSATUAN BERKENAAN
(SEPERTI DI SENARAI EDARAN)**

Tuan / Puan,

**PERATURAN-PERATURAN KAWALAN DADAH DAN KOSMETIK 1984
ARAHAN PENGARAH PERKHIDMATAN FARMASI BILANGAN 11 TAHUN 2023
DIREKTIF UNTUK SEMUA PRODUK YANG MENGANDUNGI TOPIRAMATE:
PENGEMASKINIAN SISIP BUNGKUSAN DAN RISALAH MAKLUMAT UBAT UNTUK
PENGGUNA (RIMUP) DENGAN MAKLUMAT KESELAMATAN BERKAITAN:**

- i. RISIKO GANGGUAN *NEURODEVELOPMENTAL* DALAM KALANGAN KANAK-KANAK YANG TERDEDAH KEPADA TOPIRAMATE SEMASA KEHAMILAN IBU
- ii. PENYELARASAN MAKLUMAT KESELAMATAN BERKENAAN RISIKO KECACATAN KONGENITAL (*CONGENITAL MALFORMATION*)

Dengan hormatnya saya merujuk kepada perkara di atas.

2. Dikemukakan Arahan Pengarah Perkhidmatan Farmasi Bilangan 11 Tahun 2023, Direktif untuk semua produk yang mengandungi topiramate: Pengemaskinian sisip bungkusan dan Risalah Maklumat Ubat Untuk Pengguna (RiMUP) dengan maklumat keselamatan berkaitan risiko gangguan *neurodevelopmental* dalam kalangan kanak-kanak yang terdedah kepada topiramate semasa kehamilan ibu dan menyelaraskan maklumat keselamatan berkenaan risiko kecacatan kongenital (*congenital malformation*).

3. Tuan / Puan adalah diarahkan untuk mematuhi keperluan tersebut.

Sekian, terima kasih.

"MALAYSIA MADANI"

"BERKHIDMAT UNTUK NEGARA"

Saya yang menjalankan amanah,

(ROSILAWATI BINTI AHMAD) RPh.1413
Pengarah
Bahagian Regulatori Farmasi Negara
Kementerian Kesihatan Malaysia

sak/sab/nlaj/pkpsr/npra

✉ suhailah@npra.gov.my / lisaassakina@npra.gov.my
☎ +603 - 7883 5463 / 5467



**ARAHAN DI BAWAH PERATURAN 29 PERATURAN – PERATURAN
KAWALAN DADAH DAN KOSMETIK 1984**

BILANGAN 11 TAHUN 2023

**DIREKTIF UNTUK SEMUA PRODUK YANG MENGANDUNGI TOPIRAMATE:
PENGEMASKINIAN SISIP BUNGKUSAN DAN RISALAH MAKLUMAT UBAT
UNTUK PENGGUNA (RiMUP) DENGAN MAKLUMAT KESELAMATAN
BERKAITAN:**

- i. RISIKO GANGGUAN *NEURODEVELOPMENTAL* DALAM KALANGAN KANAK-KANAK YANG TERDEDDAH KEPADA TOPIRAMATE SEMASA KEHAMILAN IBU**
- ii. PENYELARASAN MAKLUMAT KESELAMATAN BERKENAAN RISIKO KECACATAN KONGENITAL (*CONGENITAL MALFORMATION*)**

1. TUJUAN

- 1.1** Jawatankuasa Penasihat Kesan Advers Ubat Kebangsaan (MADRAC) dalam mesyuarat kali ke-187 pada 5 September 2023 telah mencadangkan pengemaskinian sisip bungkusan dan Risalah Maklumat Ubat Untuk Pengguna (RiMUP) bagi semua produk yang mengandungi topiramate dengan maklumat keselamatan berkaitan risiko gangguan *neurodevelopmental* dalam kalangan kanak-kanak yang terdeddah kepada topiramate semasa kehamilan ibu dan menyelaraskan maklumat keselamatan berkenaan risiko kecacatan kongenital (*congenital malformation*).
- 1.2** Di bawah peruntukan Peraturan 8, Peraturan-Peraturan Kawalan Dadah dan Kosmetik 1984 (PKDK 1984), Pihak Berkuasa Kawalan Dadah (PBKD) dalam mesyuarat kali ke-389 pada 5 Oktober 2023 telah membuat keputusan berkenaan perkara tersebut di atas.

- 1.3 Sehubungan dengan itu, arahan ini dikeluarkan oleh Pengarah Perkhidmatan Farmasi di bawah peruntukan Peraturan 29, PKDK 1984 untuk memaklumkan Pemegang Pendaftaran Produk (PRH) berhubung perkara ini.

2. PELAKSANAAN

- 2.1 Oleh itu arahan – arahan berikut perlu dipatuhi untuk semua produk yang mengandungi topiramate seperti berikut:-

2.1.1 Sisip bungkusan

a) Pada bahagian *Contraindication*:

**For product indicated for migraine prophylaxis, to state:*

Migraine prophylaxis: in pregnancy and in women of childbearing potential if not using a highly effective method of contraception.

b) Pada bahagian *Warnings & Precautions*:

Women of childbearing potential

[Product name] may cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Before the initiation of treatment with topiramate in a woman of childbearing potential, pregnancy testing should be performed and a highly effective contraceptive method used. The patient should be fully informed of the risks related to the use of topiramate during pregnancy.

[Product name] should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

c) Pada bahagian *Pregnancy*:

[Product name] can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from pregnancy registries indicate that infants exposed to topiramate in utero have an increased risk of congenital malformations

(e.g., craniofacial defects, such as cleft lip/palate, hypospadias, and anomalies involving various body systems) and neurodevelopmental disorders (e.g., autism spectrum disorders and intellectual disability). This has been reported with topiramate monotherapy and topiramate as part of a polytherapy regimen.

In addition, data from other studies indicate that, compared with monotherapy, there is an increased risk of teratogenic effects associated with the use of antiepileptic drugs in combination therapy. The risk has been observed in all doses and effects were reported to be dose-dependent. In women treated with topiramate who have had a child with a congenital malformation, there appears to be an increased risk of malformations in subsequent pregnancies when exposed to topiramate.

2.1.2 Risalah Maklumat Ubat untuk Pengguna (RiMUP)

a) Pada bahagian *Before you use [Product name]* – *When you must not use it:*

**For product indicated for migraine prophylaxis, to state:*

For migraine prevention: if you are pregnant or if you are a woman of childbearing potential unless you are using effective contraception. You should talk to your doctor about the best kind of contraception to use while you are taking [Product name]. If you are not sure if the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using [Product name].

**For all products containing topiramate, to state:*

As with other anti-epileptic medicines, there is a risk of harm to the unborn child if [Product name] is used during pregnancy. Make sure you are very clear about the risks and the benefits of using [Product name] during pregnancy:

- If you take [Product name] during pregnancy, your baby has a higher risk for birth defects, particularly, cleft lip (split in the top lip) and cleft palate (split in the roof of the mouth). Newborn boys may also have a malformation of the penis (hypospadias). These defects can develop early in pregnancy, even before you know you are pregnant.*
- Your child is also at risk for developing autism and other intellectual disabilities.*
- There may be other medicines to treat your condition that have a*

lower risk of birth defects.

- *Tell your doctor straight away if you become pregnant or planning to get pregnant while taking [Product name]. You and your doctor should decide if you will continue to take [Product name] while you are pregnant.*
- *It is important that you do not stop taking your medicine without first consulting your doctor.*
- *You should talk to your doctor about the best kind of birth control to use while you are taking [Product name]. You should use effective contraception. Before the start of treatment with [Product name], a pregnancy test should be performed. Talk to your doctor if you wish to become pregnant.*

2.2 Tarikh pelaksanaan keperluan mengemas kini maklumat berkenaan pada semua produk yang mengandungi topiramate adalah seperti berikut :

(a) Permohonan baharu dan produk yang sedang dalam proses penilaian : **1 November 2023**

(b) Produk berdaftar : **1 Mei 2024**

2.3 Permohonan pindaan pada sisip bungkus dan RiMUP bagi produk berdaftar perlu dikemukakan sebagai permohonan variasi *MiV PA2 - Change of product labeling (in accordance to country specific labeling requirement)*.

3. TARIKH KUAT KUASA

3.1 Tarikh kuat kuasa arahan ini ialah mulai **1 November 2023.**

“BERKHIDMAT UNTUK NEGARA”



(NORHALIZA BINTI A HALIM) RPh. 1750

Pengarah Perkhidmatan Farmasi

Kementerian Kesihatan Malaysia

- s.k.
1. Timbalan Ketua Pengarah Kesihatan (Kesihatan Awam)
Kementerian Kesihatan Malaysia
 2. Timbalan Ketua Pengarah Kesihatan (Perubatan)
Kementerian Kesihatan Malaysia
 3. Pengarah
Bahagian Regulatori Farmasi Negara
Kementerian Kesihatan Malaysia
 4. Pengarah
Bahagian Amalan dan Perkembangan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
 5. Pengarah
Bahagian Penguatkuasaan Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia
 6. Pengarah
Bahagian Dasar dan Perancangan Strategik Farmasi
Kementerian Kesihatan Malaysia