



02.11.2023

Topiramate: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von topiramathaltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über die **Implementierung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms für Topiramate** informieren:

Zusammenfassung

- **Topiramate kann bei Anwendung während der Schwangerschaft schwere angeborene Fehlbildungen und fetale Wachstumsbeeinträchtigungen verursachen. Aktuelle Daten deuten auch auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Behinderung und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), nach der Anwendung von Topiramate während der Schwangerschaft hin.**
- **Für die Behandlung von Epilepsie gelten neue Kontraindikationen:**
 - **in der Schwangerschaft, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlung;**
 - **bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden. Die einzige Ausnahme ist eine Frau, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in diesem Leitfaden nur eine Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keinerlei Wertung.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an die IQVIA Schwarzbeck Marketing Services unter: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Einsteinerring 24, 85609 Aschheim – www.schwarzbeck.de

plant und die umfassend über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft informiert worden ist.

- **Topiramat zur Migräneprophylaxe ist bereits in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.**
- **Die Behandlung von Mädchen und von Frauen im gebärfähigen Alter sollte von einem in der Behandlung von Epilepsie oder Migräne erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Notwendigkeit einer Behandlung sollte mindestens einmal jährlich neu beurteilt werden.**
- **Aufgrund einer möglichen Wechselwirkung sollte Frauen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geraten werden, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.**
- **Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die derzeit Topiramat anwenden, sollte die Behandlung neu bewertet werden, um sicherzustellen, dass das Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingehalten wird.**

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Topiramat ist indiziert als:

- Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierte Anfälle und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.
- Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.
- Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen bei Erwachsenen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmöglichkeiten. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.

Daten aus zwei bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudien (1, 2), die mit weitgehend demselben Datensatz aus den skandinavischen Ländern durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass die Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Behinderung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei fast 300 Kindern von Müttern mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft Topiramat ausgesetzt waren, zwei- bis dreimal höher ist, als bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren.

Eine dritte Beobachtungsstudie (3) aus den USA ergab keinen Hinweis auf eine erhöhte kumulative Inzidenz dieser Endpunkte bis zum Alter von 8 Jahren bei etwa 1.000 Kindern von Müttern mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft Topiramat ausgesetzt waren, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Epilepsie, die keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren.

Es ist bereits bekannt, dass Topiramat bei Anwendung während der Schwangerschaft schwere angeborene Fehlbildungen und fetale Wachstumsbeeinträchtigungen verursachen kann:

- Säuglinge, die während der Schwangerschaft einer Topiramat-Monotherapie ausgesetzt waren, haben im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keinen Antiepileptika ausgesetzt waren, ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen, einschließlich Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Hypospadien und Anomalien verschiedener Körpersysteme. Das absolute Risiko schwerer

angeborener Fehlbildungen nach einer Topiramat-Exposition liegt zwischen 4,3 % (1,4 % in der Referenzgruppe) und 9,5 % (3 % in der Referenzgruppe) (4).

- Daten aus Schwangerschaftsregistern deuten auf eine höhere Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht (< 2.500 Gramm) und von geringer Größe bezogen auf das Gestationsalter (SGA; definiert als Geburtsgewicht unter dem 10. Perzentil korrigiert um das Gestationsalter, stratifiziert nach Geschlecht) bei Topiramat-Monotherapie hin. Im nordamerikanischen Antiepileptika-Schwangerschaftsregister betrug das SGA-Risiko bei Kindern von Frauen, die Topiramat erhielten, 18 %, verglichen mit 5 % bei Kindern von Frauen ohne Epilepsie, die kein Antiepileptikum erhielten (5).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die derzeit Topiramat anwenden, sollte die Behandlung neu bewertet werden, um sicherzustellen, dass das Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingehalten wird (siehe unten).

Schlüsselemente des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter:

- Die Behandlung mit Topiramat sollte von einem in der Behandlung von Epilepsie oder Migräne erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.
- In allen Indikationen sollten alternative Therapieoptionen in Betracht gezogen werden.
- Die Notwendigkeit einer Topiramat-Behandlung in diesen Populationen sollte mindestens einmal jährlich neu beurteilt werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter:

- Topiramat zur Migräneprophylaxe ist kontraindiziert:
 - in der Schwangerschaft,
 - bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden.
- Topiramat bei Epilepsie ist kontraindiziert:
 - in der Schwangerschaft, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlung,
 - bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Die einzige Ausnahme ist eine Frau, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft plant und die umfassend über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft informiert worden ist.
- Führen Sie vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durch.
- Die Patientin muss umfassend informiert sein und die potenziellen Risiken im Zusammenhang mit der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft verstehen. Dazu gehört die Notwendigkeit einer fachärztlichen Beratung, wenn die Frau eine Schwangerschaft plant, und der sofortigen Kontaktaufnahme mit einem Facharzt, wenn sie schwanger ist oder vermutet, schwanger zu sein.
- Während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung sollte mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode (z. B. ein Intrauterinsystem) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden, einschließlich einer Barrieremethode, angewendet werden. Frauen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte empfohlen werden, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte versucht werden, auf eine geeignete alternative Epilepsie- oder Migräne-Behandlung umzusteigen, bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird. Bei der Behandlung einer Epilepsie muss die Frau auch über die Risiken einer unkontrollierten Epilepsie für die Schwangerschaft aufgeklärt werden.
- Wenn eine Frau, die wegen Epilepsie mit Topiramat behandelt wird, schwanger wird, sollte sie umgehend an einen Facharzt überwiesen werden, um die Behandlung mit Topiramat neu zu bewerten und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen, und um eine sorgfältige vorgeburtliche Überwachung und Beratung sicherzustellen.
- Wenn eine Frau, die mit Topiramat zur Migräneprophylaxe behandelt wird, schwanger wird, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden. Die Frau sollte zur sorgfältigen vorgeburtlichen Überwachung und Beratung an einen Facharzt überwiesen werden.

Bei Mädchen (bei Epilepsie):

- Verschreibende Ärzte müssen sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen, die Topiramat einnehmen, die Notwendigkeit verstehen, einen Facharzt zu kontaktieren, sobald bei dem Mädchen die erste Regelblutung einsetzt.
- Zu diesem Zeitpunkt sollten die Patientin und die Eltern/Betreuer umfassend über die Risiken einer Topiramat-Exposition *in utero* und die Notwendigkeit einer hochwirksamen Empfängnisverhütung informiert werden.

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Um medizinisches Fachpersonal und Patientinnen dabei zu unterstützen, eine Topiramat-Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden und über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft zu informieren, werden behördlich genehmigte Schulungsmaterialien bereitgestellt, darunter:

- ein **Leitfaden für medizinisches Fachpersonal**, das Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter betreut, die mit Topiramat behandelt werden, einschließlich eines **Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung**, das durch den behandelnden Arzt zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und jedes Jahr bei der Überprüfung der Topiramat-Behandlung verwendet und unterschrieben werden muss,
- ein **Patientinnenleitfaden**, der allen Mädchen oder ihren Eltern/Betreuern sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Topiramat behandelt werden, zur Verfügung gestellt werden sollte,
- eine **Patientenkarte**, in oder an der Umverpackung des Arzneimittels, damit diese der Patientin bei jeder Arzneimittelabgabe ausgehändigt wird.

Auf der Umverpackung aller topiramathaltiger Arzneimittel wird ein Warnhinweis aufgebracht.

Die Schulungsmaterialien finden Sie unter der folgenden URL:

https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/functions/Schulungsmaterial_Formular.html?nn=926366

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

53175 Bonn

Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **topiramathaltigen Arzneimittel** und wurde von den unten aufgeführten Firmen erstellt.

Kontaktinformationen der Unternehmen

1 A Pharma GmbH, Industriestraße 18, 83607 Holzkirchen, www.1apharma.de

ALIUD PHARMA® GmbH, Gottlieb-Daimler-Straße 19, 89150 Laichingen, www.aliud.de

Glenmark Arzneimittel GmbH, Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell, www.glenmark.de

Heumann Pharma GmbH Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, www.heumann.de

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, www.hexal.de

Hormosan Pharma GmbH, Hanauer Landstraße 139-143, 60314 Frankfurt am Main, www.hormosan.de

Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss, <https://www.janssen.com/germany>

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, www.kohlpharma.com

PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, www.puren-pharma.de

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.ratiopharm.de

STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, www.stada.de

Literaturverzeichnis

¹ **Björk M**, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. Published online May 31, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

² **Dreier JW**, Björk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. JAMA Neurol. Published online April 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. 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.