

Zug, März 2024

Wichtige sicherheitsrelevante Mitteilung

Topamax[®], Topiramat-Mepha Teva, Topiramat Sandoz[®], Topiramat Spirig HC[®]

TOPIRAMAT: AKTUALISIERUNG DER ARZNEIMITTELINFORMATION BEZÜGLICH ANWENDUNG VON TOPIRAMAT WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT SOWIE DIE IMPLEMENTIERUNG EINES SCHWANGERSCHAFTS-VERHÜTUNGSPROGRAMMS

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Abstimmung mit Swissmedic informieren wir Sie in diesem Schreiben über die Überarbeitung der Fach- und Patienteninformation für Topiramat-haltige Arzneimittel sowie das Implementieren eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms.

Nach der Veröffentlichung von zwei epidemiologischen Studien, die auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (Autismus-Spektrum-Störungen und geistige Beeinträchtigung) bei Kindern hinweist, welche *in utero* Topiramat ausgesetzt waren, werden die Rubriken «Dosierung/Anwendung», «Kontraindikationen», «Warnhinweise, Vorsichtsmassnahmen», «Interaktionen» und «Schwangerschaft, Stillzeit» überarbeitet. Analoge Massnahmen werden auch in der EU für Topiramat-haltige Arzneimittel implementiert.

Zudem soll dieses Schreiben Sie auch an die Risiken von kongenitalen Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft erinnern.

Zusammenfassung

- **Topiramat kann bei der Anwendung in der Schwangerschaft schwere kongenitale Fehlbildungen und Wachstumsbeeinträchtigungen beim ungeborenen Kind verursachen. Neuere Daten deuten auch auf ein mögliches erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen einschliesslich Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Beeinträchtigung und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft hin.**
- **Kontraindikationen:**
 - **Migräneprophylaxe:**
Topiramat ist in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert.

- **Behandlung von Epilepsie:**

Topiramat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, ausser wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht. Ebenso besteht eine Kontraindikation bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Die einzige Ausnahme besteht bei Frauen, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft planen und die über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft umfassend informiert sind.
- Die Behandlung von Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sollte von einem in der Betreuung von Epilepsie- oder Migräne-Patienten erfahrenen Arzt bzw. Ärztin eingeleitet und überwacht werden. Die Notwendigkeit der Behandlung sollte mindestens einmal jährlich neu beurteilt werden.
- Aufgrund einer potenziellen Interaktion sollten Frauen, die systemische hormonelle Verhütungsmittel verwenden, angewiesen werden, zusätzlich auch eine Barrieremethode anzuwenden.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die zurzeit Topiramat einnehmen, sollte die Behandlung neu bewertet werden, um sicherzustellen, dass das Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingehalten wird.
- Die Rubriken "Kontraindikationen", "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen" und "Schwangerschaft, Stillzeit" sowie andere relevante Informationen zur Anwendung von Topiramat in der Schwangerschaft werden in der Fachinformation überarbeitet, um den vorliegenden Erkenntnissen Rechnung zu tragen. Die entsprechenden Rubriken der Patienteninformation werden ebenfalls angepasst.
- Auf den Faltschachteln wird neu mittels eines Piktogramms auf die Kontraindikation während der Schwangerschaft hingewiesen.
- Als Massnahmen zur Risikominimierung werden Schulungsmaterialien (ein Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe inkl. Formular zur Risikoaufklärung, ein Patientenleitfaden sowie eine Patientenkarte) implementiert.

Hintergrundinformation

Topiramat ist indiziert bei

- Epilepsie
 - als Monotherapie bei Patienten ab 7 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie. Für schwer zu kontrollierende Epilepsien sind nicht genügend Daten vorhanden;
 - zur Umstellung von Epilepsiepatienten ab 7 Jahren auf Topiramat-Monotherapie, wenn eine Indikation wie schlechte Toleranz oder Therapieversagen mit anderen Antiepileptika besteht;
 - als Zusatztherapie für Erwachsene und Kinder (ab 2 Jahren) mit partiellen Anfallsformen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen;
 - als Zusatztherapie für die Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziiert sind, bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.
- Migräne
 - Topiramat ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen über 16 Jahren. Der Nutzen von Topiramat bei der Behandlung akuter Migräneanfälle wurde bislang noch nicht untersucht.

Daten aus zwei bevölkerungsbezogenen Beobachtungsstudien (1,2) in den skandinavischen Ländern, die weitgehend mit demselben Datensatz von fast 300 Kindern von Müttern mit Epilepsie durchgeführt wurden, die *in utero* Topiramate exponiert waren, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Epilepsie, die keinem Antiepileptikum ausgesetzt waren, deuten darauf hin, dass es eine zwei- bis dreifach höhere Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Beeinträchtigung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) geben könnte.

Eine dritte Kohortenbeobachtungsstudie (3) aus den USA ergab keinen Hinweis auf eine erhöhte kumulative Inzidenz dieser Befunde bis zum Alter von 8 Jahren bei etwa 1000 Kindern von Müttern mit Epilepsie, die *in utero* Topiramate exponiert waren, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Epilepsie, die kein Antiepileptikum erhielten.

Es ist bekannt, dass Topiramate bei Anwendung in der Schwangerschaft schwere kongenitale Fehlbildungen und eine Wachstumsbeeinträchtigung beim ungeborenen Kind verursachen kann:

- Ein erhöhtes Risiko von kongenitalen Fehlbildungen (z.B. kraniofaziale Defekte, Hypospadie und Anomalien, die verschiedene Körpersysteme betreffen) und insbesondere das Risiko für die Entstehung einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei Neugeborenen nach einer Exposition im ersten Trimenon wurde festgestellt. Die Daten aus dem nordamerikanischen Antiepileptika-Schwangerschaftsregister für eine Topiramate-Monotherapie zeigten eine etwa dreifach höhere Prävalenz schwerer kongenitaler Missbildungen (4,3%) im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keine Antiepileptika einnahm (1,4%) (4).
- Daten aus Schwangerschaftsregistern deuten auf erhöhte Prävalenz für ein niedriges Geburtsgewicht (<2500 Gramm) und für ihr Gestationsalter zu kleine oder zu leichte Neugeborene (SGA; *Small for Gestational Age*; definiert als Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile korrigiert in Bezug auf das Gestationsalter und stratifiziert nach Geschlecht) unter Topiramate-Monotherapie hin. Im nordamerikanischen Antiepileptika-Schwangerschaftsregister betrug das Risiko für SGA bei Kindern von Frauen, die Topiramate einnahmen, 18%, verglichen mit 5% bei Frauen ohne Epilepsie, die kein Antiepileptikum erhielten (5).

Kernelemente des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter:

- Die Behandlung mit Topiramate sollte von einem in der Betreuung von Epilepsie- oder Migräne-Patienten erfahrenen Arzt bzw. Ärztin eingeleitet und überwacht werden.
- Alternative Behandlungsmöglichkeiten sollten in Betracht gezogen werden.
- Die Notwendigkeit einer Topiramate-Behandlung in diesen Patientengruppen sollte mindestens einmal jährlich neu bewertet werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter:

- Topiramate ist für Migräne-Prophylaxe kontraindiziert:
 - In der Schwangerschaft.
 - Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.
- Topiramate ist bei Epilepsie kontraindiziert:
 - In der Schwangerschaft, ausser wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht.
 - Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Die einzige Ausnahme besteht bei Frauen, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft planen und die über die Risiken der Einnahme von Topiramate während der Schwangerschaft umfassend informiert sind.

- Vor Beginn einer Behandlung soll ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.
- Die Patientin muss umfassend über die mit der Anwendung von Topiramate während der Schwangerschaft verbundenen Risiken informiert sein und diese verstehen. Dazu gehört auch, dass sich die Patientin an einen Facharzt bzw. eine Fachärztin wenden muss, wenn sie eine Schwangerschaft plant, und dass die Patientin sich unverzüglich an einen Facharzt bzw. eine Fachärztin wenden muss, wenn sie schwanger wird oder vermutet, dass sie schwanger sein könnte und Topiramate einnimmt.
- Mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode (z. B. Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden, darunter eine Barrieremethode, sollten während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Topiramate angewendet werden.
- Wenn eine Frau plant, schwanger zu werden, muss vor Absetzen der Empfängnisverhütung alles unternommen werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen. Bei der Behandlung von Epilepsie muss die Frau auch über die Risiken für die Schwangerschaft durch unkontrollierte epileptische Anfälle aufgeklärt werden.
- Wird eine Frau, die Topiramate einnimmt, schwanger, muss sie umgehend an einen Facharzt bzw. eine Fachärztin überwiesen werden, um die Behandlung mit Topiramate neu zu bewerten und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen.
- Wenn eine Frau, die zur Migräneprophylaxe mit Topiramate behandelt wird, schwanger wird, sollte die Behandlung sofort abgesetzt und die Frau für eine sorgfältige pränatale Überwachung und Beratung an einen Facharzt bzw. Fachärztin überwiesen werden.

Bei Mädchen:

- Die verschreibenden Ärzte bzw. Ärztinnen müssen sicherstellen, dass die Eltern bzw. Betreuungspersonen von Mädchen, die Topiramate einnehmen, die Notwendigkeit verstehen, sich so schnell wie möglich an den Facharzt bzw. die Fachärztin zu wenden, sobald die erste Menstruationsblutung auftritt.
- Zu diesem Zeitpunkt sollten die Patientin und die Eltern bzw. Betreuungspersonen umfassend über die Risiken einer Topiramate-Exposition *in utero* und über die Notwendigkeit einer hochwirksamen Empfängnisverhütung informiert werden.

Empfehlungen für Fachpersonen

Arzneimittelinformation

Die Rubriken «Dosierung/Anwendung», «Kontraindikationen», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Interaktionen» und «Schwangerschaft, Stillzeit» der Schweizer Fachinformation werden aktualisiert. Die entsprechenden Rubriken der Patienteninformation werden ebenfalls angepasst.

Die aktualisierte Arzneimittelinformation wird unter www.swissmedicinfo.ch publiziert.

Die Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» in der Fachinformation wird zusätzlich wie folgt ergänzt:

- Abschnitt Schwangerschaftsverhütungsprogramm:
 - Einfügen folgender **«Boxed Warning»:**

Topiramate ist ein Teratogen, das ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen, Wachstumsbeeinträchtigungen und mögliche neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern mit sich bringt, die Topiramate *in utero* ausgesetzt sind (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»).

- Aufnahme eines Hinweises, dass Schulungsmaterial zu diesen Massnahmen für medizinisches Fachpersonal und Patientinnen (oder Eltern/Betreuungspersonen) zur Verfügung steht sowie, dass der Patientenleitfaden allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Topiramate einnehmen, zur Verfügung gestellt werden muss und, dass eine Patientenkarte existiert.

Faltschachteln - Piktogramm

Ein Piktogramm, welches auf die Kontraindikation für schwangere Frauen hinweist, wird auf den Faltschachteln aufgenommen:



Risiko für Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen der ungeborenen Kinder bei Einnahme während der Schwangerschaft.

Notwendigkeit einer wirksamen Methode zur Empfängnisverhütung.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Ihre Ärztin, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind.

Unterbrechen Sie die Einnahme von Topamax nicht ohne Einverständnis Ihres Arztes.

Schulungsmaterial

Um Angehörige der Gesundheitsberufe und Patientinnen dabei zu unterstützen, eine Exposition gegenüber Topiramate während der Schwangerschaft zu vermeiden, und um über die Risiken bei der Einnahme von Topiramate während der Schwangerschaft zu informieren, wird folgendes Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt:

- ein **Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe**, die an der Betreuung von Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter beteiligt sind, die Topiramate einnehmen, einschliesslich eines **Formulars zur Risikoaufklärung**, das zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und bei jeder jährlichen Überprüfung der Topiramate-Behandlung durch den behandelnden Arzt verwendet werden muss,
- ein **Patientenleitfaden**, der allen Mädchen oder ihren Eltern/Betreuungspersonen sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die Topiramate einnehmen, ausgehändigt werden muss,
- eine **Patientenkarte**.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, dass dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben

Wenn Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die unten aufgeführten Zulassungsinhaberinnen.

Freundliche Grüsse

Betroffene Zulassungsinhaberinnen

Die neuen Schulungsmaterialien sind ebenfalls bei den nachstehend genannten Unternehmen sowie bei der Swissmedic erhältlich: www.swissmedic.ch (DHPC/HPC-Bereich).

Arzneimittel	Zulassungsinhaberin	Kontakt
Topamax 25 mg, Filmtabletten Topamax 50 mg, Filmtabletten Topamax 100 mg, Filmtabletten Topamax 200 mg, Filmtabletten Topamax 15 mg, Kapseln Topamax 50 mg, Kapseln	Janssen-Cilag AG Gubelstrasse 34 CH-6300 Zug	Medizinische Information: janssen-medinfo@its.jnj.com Tel. +41 58 231 34 34 UAW-Meldungen: pharmacovigilance@jacch.jnj.com
Topiramat-Mepha Teva 25 mg, Lactab * Topiramat-Mepha Teva 50 mg, Lactab * Topiramat-Mepha Teva 100 mg, Lactab * Topiramat-Mepha Teva 200 mg, Lactab *	Mepha Pharma AG Kirschgartenstrasse 14 4051 Basel	Medizinische Information: medizinschweiz@mepha.ch Tel. 0800 00 55 88 UAW-Meldungen: pharmacovigilance@tevapharma.ch
Topiramat Sandoz 25 mg, Filmtabletten Topiramat Sandoz 50 mg, Filmtabletten Topiramat Sandoz 100 mg, Filmtabletten Topiramat Sandoz 200 mg, Filmtabletten	Sandoz Pharmaceuticals AG Suurstoffi 14 6343 Rotkreuz	Medizinische Information: medwiss.switzerland@sandoz.com UAW-Meldungen: medwiss.switzerland@sandoz.com
Topiramat Spirig HC 25 mg, Filmtabletten Topiramat Spirig HC 50 mg, Filmtabletten Topiramat Spirig HC 100 mg, Filmtabletten Topiramat Spirig HC 200 mg, Filmtabletten	Spirig HealthCare AG Industriestrasse 30 4622 Egerkingen	Medizinische Information/UAW-Meldungen: pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch Tel. +41 62 388 85 88

**Die Produktion von Topiramat-Mepha Teva wurde eingestellt und es werden keine weiteren Chargen mehr ausgeliefert. Die Implementierung des Schulungsmaterials entfällt. Die Zulassungsinhaberin Mepha Pharma AG wird für dieses Arzneimittel lediglich die elektronische Version der Arzneimittelinformation anpassen.*

Referenzen

1. Bjørk 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, Bjørk 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. PMID:28856694.