



**Datum:** 25.10.2017  
**Kontakt:** Ing. Veronika Iro, B.Sc.  
**Abteilung:** REGA  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36247  
**E-Mail:** pv-implementation@ages.at  
**Unser Zeichen:** PHV-10392181-A-171025  
**Ihr Zeichen:**

## **PHV-issue: Topiramate**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Aufgrund eines PSUR Single Assessments (PSUSA) durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC), dessen Ergebnis durch das CMDh bestätigt wurde, kommt es zu der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Topiramate (siehe: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/psusa\\_search.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/psusa_search.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d))



## **Anhang**

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis ist einzufügen:

[...]

### Frauen im gebärfähigen Alter

Wird Topiramate bei schwangeren Frauen angewendet, kann dies möglicherweise zu einer Schädigung des Fetus und einer fetalen Wachstumsrestriktion (zu klein für das Gestationsalter und geringes Geburtsgewicht) führen. Daten des Nordamerikanischen Antiepileptika Schwangerschaftsregisters (North American Antiepileptic Drug) zeigten für die Monotherapie mit Topiramate eine ungefähr 3-fach höhere Prävalenz für schwerwiegende kongenitale Fehlbildungen (4,3%) im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keine Antiepileptika eingenommen hat (1,4%). Die Daten aus anderen Studien weisen zusätzlich darauf hin, dass, verglichen mit der Monotherapie, die Anwendung von Antiepileptika in einer Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für teratogene Effekte verbunden ist.

Vor dem Beginn der Behandlung mit Topiramate ist bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Darüber hinaus ist die Patientin in Hinblick auf eine hochwirksame Verhütungsmethode zu beraten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patientin muss in vollem Umfang über die Risiken in Zusammenhang mit der Anwendung von Topiramate während der Schwangerschaft aufgeklärt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

- Abschnitt 4.6

[...]

Risiko im Zusammenhang mit Topiramate

Topiramate war bei Mäusen, Ratten und Kaninchen teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Bei Ratten passiert Topiramate die Plazentaschranke.

**Beim Menschen passiert Topiramate die Plazenta; im Nabelschnurblut und im Maternalblut wurden vergleichbare Konzentrationen beschrieben.**

Klinische Daten aus Schwangerschaftsregistern weisen darauf hin, dass für Säuglinge, die einer Monotherapie mit Topiramate ausgesetzt waren:

- Ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen (vor allem für Lippenpalte/Gaumenspalte, Hypospadien und Anomalien, die verschiedene Körpersysteme einschließen) in Folge der Exposition während des ersten Trimesters besteht. Daten des Nordamerikanischen Antiepileptika Schwangerschaftsregisters (North American Antiepileptic Drug) zeigten für die Monotherapie mit Topiramate eine ungefähr 3-fach höhere ~~Inzidenz~~ **Prävalenz** für schwerwiegende kongenitale Fehlbildungen (**4,3%**) im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die keine Antiepileptika eingenommen hat (**1,4%**). Des Weiteren weisen die Daten aus anderen Studien darauf hin, dass, verglichen mit der Monotherapie, die Anwendung von Antiepileptika in einer Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für teratogene Effekte verbunden ist. **Berichten zufolge ist das Risiko dosisabhängig; die Effekte wurden bei allen Dosen beobachtet. Bei mit Topiramate behandelten Frauen, die ein Kind mit**

**einer kongenitalen Fehlbildung zur Welt gebracht haben, scheint das Risiko für Fehlbildungen in späteren Schwangerschaften bei Topiramat-Exposition erhöht zu sein.**

- Eine höhere Prävalenz für ein geringes Geburtsgewicht (< 2500 Gramm) verglichen mit einer Referenzgruppe besteht.
- Eine erhöhte Prävalenz für ihr Gestationsalter zu kleine oder zu leichte Neugeborene (SGA, Small for Gestational Age; definiert als Geburtsgewicht unter dem 10. Perzentil nach Berichtigung gemäß des Gestationsalters und stratifiziert nach Geschlecht) besteht. Die Langzeitauswirkungen der SGA-Befunde konnten nicht bestimmt werden.

~~Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5) und alternative therapeutische Optionen in Betracht ziehen.~~

[...]

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben eine Exkretion von Topiramat in die Milch gezeigt. Die Exkretion von Topiramat in die humane Milch wurde in kontrollierten Studien nicht untersucht. Begrenzte Beobachtungen bei Patientinnen weisen auf eine erhebliche Exkretion von Topiramat in die Muttermilch hin. **Zu den Auswirkungen, die bei gestillten Neugeborenen/Kindern von behandelten Frauen beobachtet wurden, gehören Diarrhö, Schläfrigkeit, Erregbarkeit und unzureichende Gewichtszunahme.** ~~Da viele Arzneimittel in die humane Milch ausgeschieden werden,~~ **Aus diesem Grund** muss unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Topiramat verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Topiramat zu unterbrechen ist (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.8 (unter der Tabelle)

[...]

**Kongenitale Fehlbildungen und fetale Wachstumsrestriktionen (siehe Abschnitte 4.4 und Abschnitt 4.6).**

**Packungsbeilage**

Der Text ist wie folgt zu ergänzen:

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

**X darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Topiramat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- zur Vorbeugung von Migräne: Wenn Sie schwanger sind oder ~~wenn Sie schwanger werden könnten~~ **wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, aber keines sei denn,** Sie wenden eine wirksame Verhütungsmethode an (weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“). **Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethode während der Einnahme von X am besten geeignet ist.**

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie vor der Einnahme von X mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie

- ...

- **X zur Behandlung von Epilepsie einnehmen und** schwanger **oder eine Frau im gebärfähigen Alter sind,** ~~oder schwanger werden könnten~~ (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ für weitere Informationen)

## Einnahme von X mit anderen Arzneimitteln

...

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor allem, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- ...
- Antibabypillen. X kann Ihre Antibabypillen weniger wirksam machen. **Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethode während der Einnahme von X am besten geeignet ist.**

## Schwangerschaft und Stillzeit

~~Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.~~

### Vorbeugung von Migräne:

**X kann das Kind im Mutterleib schädigen. Sie dürfen X nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, dürfen Sie X nicht zur Vorbeugung von Migräne einnehmen, es sei denn, Sie wenden eine wirksame Verhütungsmethode an. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethode am besten geeignet ist und ob X für Sie infrage kommt. Vor dem Beginn der Behandlung mit X muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.**

### Behandlung von Epilepsie:

**Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche anderen Behandlungsmöglichkeiten anstelle von X möglich sind. Wird entschieden, dass Sie X einnehmen sollen, müssen Sie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethode während der Einnahme von X am besten geeignet ist. Vor dem Beginn der Behandlung mit X muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.** ~~Der~~  
Arzt wird mit Ihnen über die Verwendung von Verhütungsmitteln sprechen und wird mit Ihnen besprechen, ob X für Sie geeignet ist.

### **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Wunsch haben, schwanger zu werden.**

Wie bei anderen Antiepileptika besteht das Risiko einer Schädigung des ungeborenen Kindes, wenn X während der Schwangerschaft angewendet wird. Stellen Sie sicher, dass Ihnen die Risiken und Vorteile einer Anwendung von X zur Behandlung von Epilepsie während der Schwangerschaft genau klar sind.

- **Wenn Sie X während der Schwangerschaft einnehmen, besteht bei Ihrem Kind ein höheres Risiko für Geburtsfehler, insbesondere für Lippenspalten (Spalte in der Oberlippe) und Gaumenspalten (Spalte innerhalb des Munds im Gaumen). Bei neugeborenen Jungen kann außerdem eine Fehlbildung des Penis (Hypospadie) vorliegen. Diese Fehlbildungen können sich im frühen Stadium der Schwangerschaft entwickeln, sogar noch bevor Sie wissen, dass Sie schwanger sind.**
- **Wenn Sie X während der Schwangerschaft einnehmen, kann es sein, dass Ihr Kind bei der Geburt kleiner ist, als erwartet. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen zu diesem Risiko während der Schwangerschaft haben.**
- **Möglicherweise gibt es andere Arzneimittel zur Behandlung Ihrer Erkrankung, die ein geringeres Risiko für Geburtsfehler haben.**
- **Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit X schwanger werden. Sie und Ihr Arzt werden gemeinsam entscheiden, ob Sie die Behandlung mit X während der Schwangerschaft fortsetzen werden.**

~~Sie dürfen X nicht zur Vorbeugung von Migräne einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie schwanger werden könnten, aber keine wirksame Verhütungsmethode anwenden.~~

## Stillzeit

**Der Wirkstoff von X (Topiramat) geht in die Muttermilch über. Zu den Auswirkungen, die bei gestillten Kindern von behandelten Müttern beobachtet wurden, gehören Durchfall, Schläfrigkeit, Erregbarkeit und geringe Gewichtszunahme. Aus diesem Grund wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob Sie auf das Stillen oder auf die Behandlung mit X verzichten sollen.**

**Ihr Arzt wird hierbei die Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter sowie das Risiko für das Kind berücksichtigen.**

Stillende Mütter müssen bei der Einnahme von X unverzüglich ihren Arzt informieren, wenn das Baby sich ungewöhnlich verhält.