

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Topiramat wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Topiramat ist bekanntlich teratogen und fetotoxisch. Im PSUR-Berichtszeitraum wurde auf der Grundlage von Literaturdaten ein Signal hinsichtlich „Zu klein für das Gestationsalter“ (Small for Gestational Age, SGA) bestätigt. Der PRAC hat beschlossen, dass aufgrund dieser Informationen in Zusammenhang mit einer verstärkten Topiramat-Exposition während des Berichtszeitraums bei Frauen im gebärfähigen Alter, der Wortlaut in Abschnitt 4.4 der Produktinformation zu ergänzen ist, um die Warnhinweise in Hinblick auf die Teratogenität zu verstärken.

In Bezug auf das teratogene Risiko deuten die vor und während des abgedeckten PSUR-Zeitraums veröffentlichten Daten außerdem darauf hin, dass Topiramat plazentagängig ist. Zudem weisen die Daten auf eine mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehung bezüglich des Risikos für Fehlbildungen hin sowie darauf, dass eine Tendenz zu einem höheren Risiko für wiederholte Fehlbildungen bei Schwangerschaften unter Topiramat-Exposition besteht. Angesichts dessen hat der PRAC beschlossen, dass in Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Empfehlungen zum Expositionsmanagement während der Schwangerschaft hinzuzufügen sind. Die Informationen in Bezug auf die Stillzeit wurden ebenfalls aktualisiert und berücksichtigen nun die beschriebenen Fälle der Arzneimittlexposition während der Stillzeit sowie die Publikation von Westergren *et al.* (2014).

Schließlich hat der PRAC noch beschlossen, dass unter der Tabelle der Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 ein Hinweis auf die beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Hinblick auf kongenitale Fehlbildungen und fetale Wachstumsrestriktion hinzugefügt werden soll.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Topiramat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das Topiramat enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Topiramat enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

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 Topiramat 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. Das Nordamerikanische (North American Antiepileptic Drug) Schwangerschaftsregister zeigte für die Monotherapie mit Topiramat 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 Topiramat 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 Topiramat während der Schwangerschaft aufgeklärt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

- Abschnitt 4.6

[...]

Risiko im Zusammenhang mit Topiramat

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

Beim Menschen passiert Topiramat 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 Topiramat ausgesetzt waren:

- Ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen (vor allem für Lippenspalte/Gaumenspalte, Hypospadien und Anomalien, die verschiedene Körpersysteme einschließen) in Folge der Exposition während des ersten Trimesters besteht. Das Nordamerikanische (North American Antiepileptic Drug) Schwangerschaftsregister zeigte für die Monotherapie mit Topiramat 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 Topiramat 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 der 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 Abschnitt 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 keinesfalls 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. Ihr 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 Lippenpalten (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.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29. Oktober 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	28. Dezember 2017