

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Topiramat gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antiepileptika (Code in der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifizierung (ATC): N03AX11). Topiramat ist ein Antiepileptikum (AED), das spannungsabhängige Natriumkanäle blockiert, die Membrandepolarisation durch Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)/Kainatsubtypen von Glutamat-Rezeptoren reduziert und die gamma-Aminobuttersäure (GABA)(A)-Rezeptoraktivität verstärkt. Zudem ist ein schwacher Inhibitor der Carboanhydrase. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

Topiramat wurde im Juli 1995 im Vereinigten Königreich erstmals zugelassen. Arzneimittel, die Topiramat als einzige Komponente enthalten, sind derzeit in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU)/des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) zugelassen. Topiramat in Einkomponenten-Arzneimitteln ist zur Behandlung von Anfällen und zur Migräneprophylaxe indiziert. Im Juni 2021 wurde ein Festdosis-Kombinationspräparat, das Topiramat/Phentermin enthält, über ein dezentralisiertes Verfahren (SE/H/1963/001-004/DC) in Dänemark, Finnland, Island, Norwegen, Polen und Schweden zur Behandlung von Adipositas und Übergewicht unter bestimmten Bedingungen zugelassen.

Es ist hinreichend belegt, dass Topiramat bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Menschen teratogen wirkt. Beim Menschen passiert Topiramat die Plazenta, und ähnliche Konzentrationen wurden in der Nabelschnur und im mütterlichen Blut gefunden. Ferner ist bekannt, dass klinische Daten aus Schwangerschaftsregistern darauf hindeuten, dass Säuglinge, die einer Topiramat-Monotherapie ausgesetzt sind, ein dreifach erhöhtes Risiko kongenitaler Missbildungen aufweisen, einschließlich Lippen- und Gaumenspalte, Hypospadie und Mikrozephalus, was bereits in die Produktinformation aufgenommen wurde. Die Produktinformationen von Topiramat-Einkomponenten-Arzneimitteln enthielten bereits Informationen über diese Risiken, und es wird eine Reihe von Maßnahmen zur Reduzierung der Exposition von Schwangeren beschrieben. Für das Kombinationsprodukt Topiramat/Phentermin gibt es neben der Produktinformation Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe sowie für Patienten, in dem das Risiko schwerwiegender unerwünschter pränataler Beeinträchtigungen nach einer In-utero-Exposition gegenüber Topiramat sowie die Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt sind. Darüber hinaus wird eine Studie zur Anwendung von Arzneimitteln durchgeführt, die sich mit der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zur Vermeidung der Anwendung in der Schwangerschaft befasst.

Im Jahr 2022 wurde in der Literatur eine Pharmakoepidemiologiestudie von Bjørk et al., 2022,¹ veröffentlicht, die sich mit neurologischen Entwicklungsstörungen im Zusammenhang mit einer In-utero-Exposition gegenüber mehreren Antiepileptika befasst und auf Daten aus Registern der nordischen Länder basiert, die zwischen 1996 und 2017 erhoben wurden. Die Studie umfasste 4,5 Millionen Mutter-Kind-Paare, darunter fast 25 000 Kinder, die *in utero* mindestens einem Antiepileptikum ausgesetzt waren und im Durchschnitt bis zu ihrem achten Lebensjahr nachbeobachtet wurden. Die Studienergebnisse wiesen auf ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen und geistige Behinderung bei Kindern hin, deren Mütter während der Schwangerschaft Topiramat einnahmen.

Auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie von Bjørk et al., 2022, leitete Frankreich (ANSM) im Juni 2022 ein Signalverfahren auf europäischer Ebene zur Bewertung des Risikos von neurologischen Entwicklungsstörungen aufgrund einer In-utero-Exposition gegenüber Topiramat ein. Nach einer ersten Bewertung im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) wurde eine gründliche Beurteilung des potenziellen Risikos neurologischer Entwicklungsstörungen als gerechtfertigt erachtet. Am 22. August 2022 leitete Frankreich (ANSM) ein Befassungsverfahren gemäß

¹ Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al., „Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability“, JAMA Neurol. 2022, 79(7):672-681. Online veröffentlicht am 31. Mai 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken unter Berücksichtigung des bekannten Risikos schwerer kongenitaler Missbildungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Topiramat enthaltenden Arzneimitteln bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter in allen Anwendungsgebieten zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Der PRAC verabschiedete am 31. August 2023 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Der PRAC war der Auffassung, dass die im Rahmen dieses Befassungsverfahrens überprüften Daten die Wirksamkeit von Topiramat enthaltenden Arzneimitteln nicht infrage stellen, da keine neuen Daten zur Verfügung gestellt wurden, um den bereits nachgewiesenen Nutzen der Arzneimittel in den jeweiligen zugelassenen Indikationen zu ändern.

In Bezug auf die Risiken überprüfte der PRAC die Gesamtheit der während dieser Überprüfung eingereichten Daten in Bezug auf neurologische Entwicklungsstörungen und überprüfte weiterhin neue relevante Daten zum bekannten Risiko kongenitaler Missbildungen. Diese Daten umfassten die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Antworten, zusätzliche verfügbare Literatur und das Ergebnis der Beratung mit der wissenschaftlichen Beratergruppe für Neurologie (Scientific Advisory Group on Neurology, SAG-N).

In Bezug auf neurologische Entwicklungsstörungen war der Ausschuss der Auffassung, dass drei Pharmakoepidemiologiestudien von großer Relevanz für die Beurteilung dieses potenziellen Risikos waren, da diese Studien in nützlichen Datenquellen durchgeführt wurden, relevante Studiendesigns aufwiesen und gut durchgeführt wurden.

Die Studie von Bjørk et al., 2022, wurde in gut belegten populationsbasierten nationalen Gesundheitsregistern aus den fünf nordischen Ländern durchgeführt, die ähnliche Gesundheitskontexte und Gesundheitsdatenstrukturen aufweisen. Bezüglich Topiramat wurde bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die während der Schwangerschaft gegenüber Topiramat exponiert waren, eine höhere Prävalenz von Ergebnissen mit neurologischen Entwicklungsstörungen beobachtet als bei Kindern von nicht exponierten Müttern mit Epilepsie. Eine weitere Überprüfung der verfügbaren Daten deutete darauf hin, dass ein wesentlicher Teil dieses erhöhten Auftretens von Ergebnissen mit neurologischen Entwicklungsstörungen auf starke Selektionsmechanismen zurückzuführen ist, die dem geringen Anteil von Topiramat-Expositionen während der Schwangerschaft zugrunde liegen, obwohl eine kausale Rolle von Topiramat für die Entwicklung von neurologischen Entwicklungsstörungen nach pränataler Exposition als möglich erachtet wird. Es war jedoch nicht möglich, den Anteil des geschätzten relativen Risikos zu bestimmen, der tatsächlich auf Topiramat oder auf die zugrunde liegenden Patienten- und/oder Erkrankungsmerkmale zurückzuführen ist, weshalb die Evidenz insgesamt schwach bleibt.

Die Studie von Dreier et al., 2023,² wurde im Wesentlichen in demselben Datensatz durchgeführt wie die Studie von Bjørk et al., 2022, konzentrierte sich jedoch ausschließlich auf Mütter mit Epilepsie. In dieser Studie wurde bei Kindern, die *in utero* gegenüber Topiramat exponiert waren, im Vergleich zu Müttern/Kindern, die keinem Antiepileptikum exponiert waren, ein erhöhtes Auftreten einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD) beobachtet. Darüber hinaus wurden in dieser Studie auch erhöhte Punktschätzungen für Autismus-Spektrum-Störung und geistige Behinderung

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. Online veröffentlicht am 17. April 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Vor dem Druck online. PMID: 37067807

beobachtet, obwohl diese statistisch nicht signifikant waren. Zusammengefasst legen die Studien von Bjørk et al., 2022, und Dreier et al., 2023, eine 2- bis 3-fach höhere Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störung, geistiger Behinderung oder ADHD bei fast 300 Kindern von Müttern mit Epilepsie nahe, die Topiramat *in utero* exponiert waren, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Epilepsie, die keinem Antiepileptikum exponiert waren. Ähnlich wie Bjørk et al., 2022, bleibt auch für diese Studie unklar, in welchem Umfang dieses höhere Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen durch die Exposition gegenüber Topiramat oder durch andere Risikofaktoren verursacht wird, die bei Müttern, die Topiramat exponiert sind, häufiger auftreten. Dennoch war der PRAC der Auffassung, dass diese Daten ausreichend aussagekräftig sind, um in die Produktinformation aufgenommen zu werden.

Bei der Studie von Hernandez-Diaz et al., 2022,³ handelte es sich um eine Kohortenstudie mit schwangeren Frauen und ihren Kindern, die in US-amerikanischen Datenbanken zur Nutzung der Gesundheitsversorgung durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 2 469 gegenüber Topiramat exponierte Schwangerschaften identifiziert, wovon 1 030 Schwangerschaften bei Müttern mit Epilepsie auftraten. In dieser Studie wurden auch die Daten für Lamotrigin und Valproat analysiert. Die Exposition gegenüber Lamotrigin ist von besonderer Bedeutung, um einer Verzerrung der Ergebnisse durch die Indikation entgegenzuwirken, da dieser Stoff im Allgemeinen als sicher für den sich entwickelnden Fötus angesehen wird. Diese Analysen umfassten 7 130 gegenüber Lamotrigin exponierte Schwangerschaften, darunter 3 134 Schwangerschaften bei Müttern mit Epilepsie. Das erhöhte Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, das bei Kindern von schwangeren Müttern beobachtet wurde, die gegenüber Valproat exponiert waren, kann die Analyse der Nachweisempfindlichkeit mit dem allgemein anerkannten erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen unterstützen. Bei Valproat wurde der erwartete Anstieg der Hazard Ratios (HR) für Ergebnisse mit neurologischen Entwicklungsstörungen beobachtet. In dieser Studie wurden jedoch keine erhöhten HR-Werte für Ergebnisse mit neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern von Frauen mit Epilepsie nachgewiesen, die *in utero* gegenüber Topiramat oder Lamotrigin exponiert waren. Dies spricht dafür, dass andere Faktoren als die Exposition gegenüber Topiramat zumindest teilweise das vermehrte Auftreten von Entwicklungsstörungen des Nervensystems erklären, wenn Kinder, die *in utero* gegenüber Topiramat exponiert waren, mit nicht exponierten Kindern aus der Allgemeinbevölkerung verglichen werden. Der PRAC vertrat die Auffassung, dass diese Studie für diese Überprüfung von besonderer Bedeutung ist, da eine große Anzahl von Schwangerschaften gegenüber Topiramat exponiert war, das Studiendesign angemessen war, die Nachbeobachtungszeit der Kinder 8 Jahre betrug, ein beachtlicher Anteil an relevanten Ereignissen auftrat und die Kontrolle von Verzerrungen angemessen berücksichtigt wurde.

Obwohl angesichts der uneinheitlichen Ergebnisse der derzeit verfügbaren Daten keine eindeutige Schlussfolgerung in Bezug auf das Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen gezogen werden konnte, kam der PRAC zu dem Schluss, dass neurologische Entwicklungsstörungen als erhebliches potenzielles Risiko für die Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft betrachtet werden sollten und dass die Daten aus diesen drei Beobachtungsstudien in der Produktinformation aller Topiramat enthaltenden Arzneimittel berücksichtigt werden sollten.

In Bezug auf angeborene Missbildungen und Einschränkungen des fötalen Wachstums handelt es sich dabei um gut belegte Risiken nach einer In-utero-Exposition gegenüber Topiramat, die bereits in der Produktinformation aller Topiramat enthaltenden Arzneimittel berücksichtigt sind. Zusätzliche

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, 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Kopenhagen, Dänemark, 26–28. August 2022. Pharmakoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, Abstract 47.

Nachweise aus den Studien von Cohen et al., 2023,⁴ und Hernandez-Diaz, 2017,⁵ bestätigen außerdem die Risiken für schwerwiegende unerwünschte pränatale Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit Topiramat und bieten weitere Klarheit über das Ausmaß dieser Risiken. Die zur Verfügung stehenden Daten zeigen, dass bei Frauen, die während der Schwangerschaft Topiramat einnahmen, 4 bis 9 von 100 Kindern Geburtsfehler aufwiesen, im Vergleich zu 1 bis 3 von 100 Kindern, die von Frauen geboren wurden, die keine solche Behandlung erhielten. Des Weiteren waren etwa 18 Kinder von jeweils 100 Kindern kleiner und wogen bei der Geburt weniger als erwartet, wenn die Mütter während der Schwangerschaft Topiramat eingenommen hatten, verglichen mit 5 Kindern von 100 Kindern, die von Müttern ohne Epilepsie geboren wurden, die keine Antiepileptika einnahmen. Der PRAC war der Ansicht, dass diese Ergebnisse in die Produktinformation aller Topiramat enthaltenden Arzneimittel aufgenommen werden sollten.

Was die Maßnahmen zur Risikominimierung in Bezug auf diese Risiken betrifft, bestätigte der PRAC die bereits bestehenden Maßnahmen und empfahl, die Gegenanzeigen weiter zu verschärfen. Der Ausschuss stimmte auch der Implementierung weiterer Maßnahmen und Instrumente zur Risikominimierung in Form eines Schwangerschaftspräventionsprogramms zu. Um zusätzliche Klarheit zu schaffen, wurde auch eine Reihe von Änderungen des genauen Wortlauts dieser Maßnahmen in der Produktinformation vorgenommen.

So bestätigte der PRAC die Gegenanzeigen in der Schwangerschaft, wenn Topiramat zur Migräneprophylaxe oder zur Behandlung von Adipositas oder Übergewicht verwendet wird. Darüber hinaus wird bei allen Indikationen bereits auf Schwangerschaftstests vor der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter und auf die Notwendigkeit der Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode hingewiesen. Es gibt auch Aussagen zur Notwendigkeit, dass Frauen umfassend über die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft informiert werden müssen.

Darüber hinaus empfahl der Ausschuss die Implementierung von Gegenanzeigen bei der Indikation Epilepsie. Obwohl die SAG-N der Ansicht war, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, um eine Gegenanzeige für die Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung von Epilepsie zu stützen, war der PRAC der Auffassung, dass eine Gegenanzeige in der Schwangerschaft gerechtfertigt ist, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlung, sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Kontrazeption anwenden. Für die letztgenannte Gruppe stimmte der PRAC der Einführung einer Ausnahmeregelung für Frauen zu, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft planen und umfassend über die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft informiert sind. Dies steht im Einklang mit dem Standpunkt der SAG-N.

Bei der Indikation Epilepsie bestätigte der PRAC außerdem die derzeitige Empfehlung, bei Frauen im gebärfähigen Alter alternative therapeutische Optionen in Betracht zu ziehen, sowie die Informationen über die Risiken einer unkontrollierten Epilepsie für die Schwangerschaft. Der PRAC bestätigte die derzeitigen Empfehlungen, nämlich die Notwendigkeit einer Vorsorgeuntersuchung für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, um die Behandlung mit Topiramat neu zu bewerten und andere therapeutische Optionen in Betracht zu ziehen, sowie die Notwendigkeit, dass die Patientinnen ihren Arzt im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich informieren, und dass die Patientinnen gemeinsam mit ihrem Arzt entscheiden sollten, ob die Behandlung mit Topiramat während der Schwangerschaft fortgesetzt werden sollte.

⁴ Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., „Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations“, Ann Neurol, 2023, 93:551-562

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

Darüber hinaus stimmte der PRAC zu, dass die Behandlung mit Topiramat bei weiblichen Kindern und Frauen im gebärfähigen Alter von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden sollte, der Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie oder Migräne besitzt. Wie von der SAG-N hervorgehoben, ist Topiramat bei epileptischen Störungen weder das Arzneimittel der ersten Wahl noch die einzige Option für ein bestimmtes Syndrom. Daher sollten alternative therapeutische Optionen bei weiblichen Kindern und Frauen im gebärfähigen Alter in Betracht gezogen werden. Für das Festschmelz-Kombinationspräparat Topiramat/Phentermin bestätigte der PRAC die derzeitige Empfehlung, dass die Behandlung von einem in der Behandlung von Adipositas erfahrenen Kliniker eingeleitet und überwacht werden sollte. Bei allen Indikationen sollte die Notwendigkeit einer Behandlung mit Topiramat mindestens einmal jährlich neu bewertet werden, um zu bestätigen, dass das Schwangerschaftspräventionsprogramm eingehalten wird.

Auf der Grundlage der Überprüfung einer potenziell klinisch relevanten Wechselwirkung zwischen Topiramat und systemischen hormonalen Empfängnisverhütungsmitteln empfahl der PRAC als Vorsichtsmaßnahme, dass Frauen, die systemische hormonale Empfängnisverhütungsmittel verwenden, empfohlen werden sollte, auch eine Barrieremethode zu verwenden, um eine hochwirksame Empfängnisverhütung sicherzustellen. Aufgrund der Notwendigkeit, mindestens einen Menstruationszyklus abzudecken und sicherzustellen, dass Topiramat ausreichend aus dem Körper ausgeschieden wurde, empfahl der Ausschuss außerdem, die Produktinformationen aller Topiramat enthaltenden Arzneimittel zu aktualisieren, um auf die Notwendigkeit hinzuweisen, die Empfängnisverhütung für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung fortzusetzen.

Bei den Indikationen, die die Anwendung von Topiramat bei weiblichen Kindern mit Epilepsie oder als Migräneprophylaxe abdecken, wird ferner betont, dass verschreibende Ärzte sicherstellen müssen, dass Eltern/Betreuungspersonen von weiblichen Kindern die Notwendigkeit verstehen, sich an einen Spezialisten zu wenden, sobald das Kind die erste Menstruation hat. Zu diesem Zeitpunkt sollten dem Patienten und dem/den Elternteil(en)/der Pflegeperson(en) umfassende Informationen über die Risiken aufgrund der In-utero-Exposition gegenüber Topiramat und über die Notwendigkeit der Anwendung hochwirksamer Empfängnisverhütung zur Verfügung gestellt werden, sobald dies relevant ist.

Darüber hinaus hielt es der Ausschuss für notwendig, zusätzliche Maßnahmen und Instrumente zur Risikominimierung als Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe in Form eines Leitfadens für Angehörige der Gesundheitsberufe, einschließlich eines gemeinsam mit dem Patienten auszufüllenden Formulars zur Risikosensibilisierung, und für Patienten in Form eines Patientenleitfadens einzuführen. Diese Maßnahmen werden ergriffen, um Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten für die Risiken unerwünschter Folgen nach einer In-utero-Exposition gegenüber Topiramat zu sensibilisieren und die Maßnahmen des Schwangerschaftspräventionsprogramms zur Minimierung der Schwangerschaftsexposition während der Behandlung mit Topiramat enthaltenden Arzneimitteln hervorzuheben.

Der Ausschuss empfahl außerdem, eine Patientenkarte in die äußere Umhüllung einzufügen oder an einer Seite der äußeren Umhüllung anzubringen, sowie auf der äußeren Umhüllung einen Warnhinweis anzubringen, um Frauen im gebärfähigen Alter vor den Risiken einer Schwangerschaft bei der Einnahme von Topiramat zu warnen. Der PRAC stellte fest, dass die Verwendung eines Piktogramms von der SAG-N erörtert wurde, jedoch kein Konsens über diese mögliche Maßnahme erzielt wurde. Der PRAC war der Ansicht, dass visuelle Symbole in den einzelnen Mitgliedstaaten unterschiedlich interpretiert werden können. Der PRAC stellte ferner fest, dass die zuständigen nationalen Behörden im Rahmen ihres Zuständigkeitsbereichs beschließen können, gegebenenfalls ein Piktogramm auf nationaler Ebene einzuführen. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass die Verwendung von Warnhinweisen in der Produktinformation gegebenenfalls von den zuständigen nationalen Behörden auf nationaler Ebene entschieden werden kann.

Schließlich vertrat der Ausschuss die Auffassung, dass die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Topiramat-Einzelkomponenten-Arzneimitteln aufgefordert werden sollten, zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten in Form einer Studie zur Arzneimittelanwendung durchzuführen, um die Wirksamkeit der umgesetzten Maßnahmen zur Risikominimierung zu bewerten, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf der Verhütung von Schwangerschaften und auf der weiteren Charakterisierung der Verschreibungsmuster für Topiramat in den Zielpopulationen für die Schwangerschaftsverhütung liegen sollte. Darüber hinaus sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Topiramat-Einzelkomponenten-Arzneimitteln Umfragen unter Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten durchführen, um deren Wissen und Verhalten im Hinblick auf die Risiken der Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft und die Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung sowie den Erhalt/die Anwendung von Schulungsmaterial im Rahmen des Schwangerschaftspräventionsprogramms zu beurteilen. Die Protokolle für die Studie zur Arzneimittelanwendung und die Erhebungen sind dem PRAC gemäß Artikel 107n Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG unter Wahrung der vereinbarten Fristen vorzulegen.

Zudem wurden eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) und ein Kommunikationsplan vereinbart, um relevante Angehörige der Gesundheitsberufe über die oben beschriebenen neuen Empfehlungen und vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung zu informieren.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Topiramat enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen, der vereinbarten Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, soweit zutreffend, und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Begründung der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Topiramat-haltige Arzneimittel.
- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der während dieser Überprüfung eingereichten Daten in Bezug auf das Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen und überprüfte weiterhin neue relevante Daten zum bekannten Risiko kongenitaler Missbildungen. Dazu gehörten die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Antworten, zusätzliche verfügbare Literatur und das Ergebnis der Konsultation mit der SAG-N.
- Der PRAC bestätigte den derzeitigen Kenntnisstand, dass kongenitale Missbildungen und Wachstumseinschränkungen des Fötus identifizierte Risiken sind.
- Der PRAC hielt es für möglich, dass bei Kindern von Müttern mit Epilepsie, die gegenüber Topiramat *in utero* exponiert waren, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Epilepsie, die gegenüber keinem Antiepileptikum exponiert waren, ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen besteht, darunter Autismus-Spektrum-Störung, geistige Behinderung und ADHD. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnte jedoch keine endgültige Schlussfolgerung gezogen werden, da die verfügbaren Daten aus epidemiologischen Studien zu diesem Thema widersprüchliche Ergebnisse zeigen. Daher sollten neurologische Entwicklungsstörungen als ein wichtiges potenzielles Risiko für die Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft angesehen werden.
- In Anbetracht des neuen potenziellen Risikos von neurologischen Entwicklungsstörungen, zusammen mit den bekannten Risiken von kongenitalen Missbildungen und

Wachstumseinschränkungen des Fötus, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Notwendigkeit besteht, weitere Maßnahmen zur Risikominimierung in Form eines Schwangerschaftspräventionsprogramms umzusetzen, um die In-utero-Exposition gegenüber Topiramat zu reduzieren.

Während der PRAC die Gegenanzeigen bei Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter bestätigte, die bei den Indikationen Migräne und Behandlung von Übergewicht keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwendeten, empfahl der Ausschuss auch die Einführung von Gegenanzeigen bei der Indikation Epilepsie. Mit Hinblick auf Epilepsie stimmte der PRAC außerdem zu, dass die Gegenanzeige in der Schwangerschaft anwendbar ist, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlung, sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden. Für die letztgenannte Gruppe wurde jedoch eine Ausnahme für Frauen aufgenommen, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft planen und die über die Risiken einer Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft umfassend informiert sind.

- Der PRAC empfahl außerdem zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung, die aus einem Patientenausweis und Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe, einschließlich eines Formulars zur Sensibilisierung für Risiken, und für Patienten bestehen. Außerdem wurde auf der äußeren Umhüllung ein Warnhinweis hinzugefügt.
- Der PRAC forderte die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Topiramat-Einzelkomponenten-Arzneimitteln auf, Studien nach der Zulassung durchzuführen, um die Wirksamkeit der durchgeführten Maßnahmen zu bewerten und den Kenntnisstand der Angehörigen der Gesundheitsberufe und der Patienten über die Risiken und die Minimierungsmaßnahmen zu bewerten, die als Ergebnis dieser Überprüfung durchgeführt wurden.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Topiramat enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der vereinbarten Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung, wie oben beschrieben weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Topiramat enthaltenden Arzneimittel aus.

Der PRAC einigte sich außerdem auf den Inhalt der Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) sowie auf einen Kommunikationsplan für deren Verbreitung.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Aus Gründen der Klarheit wurden die zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung in der Bedingung bezüglich der Anforderung des Risikomanagementplans einzeln aufgeführt.

Allgemeine Schlussfolgerung

Im Ergebnis ist die CMDh der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Topiramat enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der oben genannten Bedingungen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Bedingungen für das Inverkehrbringen von Topiramat enthaltenden Arzneimitteln.