



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. Oktober 2023
EMA/455917/2023

Neue Maßnahmen zur Vermeidung einer Topiramat-Exposition während der Schwangerschaft

Weitere Anwendungseinschränkungen; Implementierung eines Schwangerschaftspräventionsprogramms

Am 11. Oktober 2023 befürwortete die CMDh¹ neue Maßnahmen, die vom Sicherheitsausschuss der EMA (PRAC) im September empfohlen wurden, um die Exposition von Kindern gegenüber Topiramat enthaltenden Arzneimitteln im Mutterleib zu vermeiden, da das Arzneimittel das Risiko für Probleme der neurologischen Entwicklung nach einer Exposition während der Schwangerschaft erhöhen kann. Es ist bereits bekannt, dass Topiramat schwerwiegende Geburtsfehler verursacht, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

Topiramat enthaltende Arzneimittel werden in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung von Epilepsie und zur Vorbeugung von Migräne angewendet. In einigen EU-Ländern wird das Arzneimittel auch in Kombination mit Phentermin zur Gewichtsreduzierung angewendet. Derzeit darf Topiramat nicht zur Vorbeugung von Migräne oder zur Kontrolle des Körpergewichts während der Schwangerschaft angewendet werden, und Patientinnen, die schwanger werden können, müssen bei der Anwendung von Topiramat eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Bei Patientinnen, die Topiramat zur Behandlung von Epilepsie anwenden, sollte das Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, es sei denn, es ist keine andere geeignete Behandlung verfügbar.

Die CMDh hat sich außerdem auf zusätzliche Maßnahmen in Form eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms verständigt, um die Exposition von Kindern gegenüber Topiramat im Mutterleib zu vermeiden. Über diese Maßnahmen werden alle Frauen oder Mädchen, die Kinder haben können, über die Risiken einer Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft sowie über die Notwendigkeit, während der Einnahme von Topiramat nicht schwanger zu werden, informiert.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten sicherstellen, dass allen Patientinnen, die schwanger werden können, die Risiken der Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft vollständig bekannt sind. Es sollten alternative Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und die Notwendigkeit einer Behandlung mit Topiramat mindestens einmal jährlich neu bewertet werden.

¹ Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Die Produktinformationen von Topiramat enthaltenden Arzneimitteln werden aktualisiert, um die Risiken und die zu ergreifenden Maßnahmen deutlicher hervorzuheben. Patientinnen und Angehörigen der Gesundheitsberufe werden Schulungsmaterialien zu den Risiken der Anwendung von Topiramat während der Schwangerschaft zur Verfügung gestellt, und jede Patientin erhält mit jeder Arzneimittelpackung eine Patientenkarte. Ein gut sichtbarer Warnhinweis wird auch auf der äußeren Verpackung des Arzneimittels angebracht.

Diese Maßnahmen beruhen auf einer Überprüfung der verfügbaren Daten durch den PRAC, einschließlich drei neuerer Beobachtungsstudien^{2,3,4}. Zwei dieser Studien, bei denen im Wesentlichen dieselben Datensätze verwendet wurden, deuten darauf hin, dass Kinder, die von Müttern mit Epilepsie geboren wurden und im Mutterleib Topiramat ausgesetzt waren, im Vergleich zu Kindern, die von Müttern mit Epilepsie geboren wurden, die keine Antiepileptika einnahmen, ein um das Zwei- bis Dreifache höheres Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen aufweisen können, insbesondere Autismus-Spektrum-Störungen, geistige Behinderung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Die dritte Studie zeigte kein erhöhtes Risiko hierfür bei Kindern, die von Müttern geboren wurden, die während der Schwangerschaft Topiramat eingenommen hatten, im Vergleich zu Kindern, die von Frauen mit Epilepsie geboren wurden, die keine Antiepileptika angewendet hatten.

In seiner Überprüfung bestätigte der PRAC das bekannte erhöhte Risiko für Geburtsfehler und ein vermindertes Wachstum des ungeborenen Kindes, wenn Mütter während der Schwangerschaft Topiramat erhalten. Geburtsfehler treten bei 4 bis 9 von 100 Kindern auf, die von Frauen geboren wurden, die während der Schwangerschaft Topiramat einnehmen, im Vergleich zu 1 bis 3 von 100 Kindern, die von Frauen geboren wurden, die diese Behandlung nicht anwenden. Darüber hinaus waren etwa 18 von 100 Kindern kleiner und wogen bei der Geburt weniger als zu erwarten, wenn die Mütter Topiramat während der Schwangerschaft eingenommen hatten, verglichen mit 5 von 100 Kindern, die von Müttern ohne Epilepsie geboren wurden und keine antiepileptischen Arzneimittel einnahmen.

Während der Überprüfung konsultierte der PRAC außerdem eine Expertengruppe, Patientenvertretungen und Fachleute.

Die Unternehmen, die Topiramat vermarkten, müssen eine Studie zur Arzneimittelanwendung sowie Befragungen bei Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patientinnen durchführen, um die Wirksamkeit der neuen Maßnahmen zu bewerten.

Nach der Annahme der Empfehlungen des PRAC durch die CMDh werden diese Maßnahmen nun in allen Mitgliedstaaten, in denen Topiramat enthaltende Arzneimittel zugelassen sind, umgesetzt.

Informationen für Patienten

- Die Exposition gegenüber Topiramat im Mutterleib kann bei Kindern zu Geburtsfehlern führen, und Neugeborene mit einer Exposition können kleiner sein und bei der Geburt weniger wiegen als zu

² Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022 Jul 1;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

³ Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.

⁴ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Kopenhagen, Dänemark, 26.-28. August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

erwarten. Die Exposition gegenüber Topiramaten im Mutterleib kann auch das Risiko von Problemen bei der Entwicklung der Hirnfunktion erhöhen, wie z. B. Autismus-Spektrum-Störungen, geistige Behinderung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

- Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden können, bestehen wichtige Einschränkungen bei der Anwendung von Topiramaten:
 - Sie dürfen Topiramaten nicht zur Vorbeugung von Migräne oder zur Kontrolle Ihres Körpergewichts anwenden, wenn Sie schwanger sind. Wenn Sie schwanger werden können, dürfen Sie zur Behandlung dieser Erkrankungen Topiramaten nicht anwenden, es sei denn, Sie wenden eine hochwirksame Verhütungsmethode an.
 - Wenn Sie an Epilepsie leiden, dürfen Sie Topiramaten nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, es gibt keine anderen Behandlungen, die für eine ausreichende Anfallskontrolle bei Ihnen sorgen können.
 - Wenn Sie an Epilepsie leiden und schwanger werden können, dürfen Sie Topiramaten nicht anwenden, es sei denn, Sie wenden eine hochwirksame Verhütungsmethode an. Wenn Sie eine Schwangerschaft planen und Topiramaten die einzige Behandlung ist, die Ihnen eine ausreichende Anfallskontrolle ermöglicht, sollten Sie mit Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin sprechen, um über die Risiken der Einnahme von Topiramaten während der Schwangerschaft sowie über die Risiken von Anfällen während der Schwangerschaft aufgeklärt zu werden.
- Wenn Sie eine Patientin sind und schwanger werden können, wird Ihr Arzt bzw. Ihre Ärztin Ihnen Informationen zur Verfügung stellen, damit Sie die Risiken einer Einnahme von Topiramaten während der Schwangerschaft verstehen. Dies erfolgt, bevor Sie mit der Einnahme von Topiramaten beginnen, und mindestens einmal jährlich während der Behandlung.
- Wenn Sie schwanger werden können, sollten Sie während der Einnahme von Topiramaten stets eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin darüber, welche Verhütungsmethode für Sie während der Einnahme von Topiramaten geeignet ist.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Beenden Sie die Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode nur, wenn Sie eine alternative Behandlung mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn Sie Topiramaten zur Behandlung von Epilepsie einnehmen, beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin, da dies Ihnen oder Ihrem ungeborenen Kind schaden könnte.
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin, wenn Sie schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein.
- Wenn Sie Fragen oder Bedenken haben, sollten Sie diese mit Ihrem Arzt bzw. Ihrer Ärztin besprechen.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

- Es ist bereits allgemein bekannt, dass Topiramaten bei Anwendung während der Schwangerschaft zu erheblichen angeborenen Fehlbildungen und einer Beschränkung des fetalen Wachstums führen kann. Jüngste Daten deuten auch auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Störungen der neurologischen Entwicklung nach der Anwendung von Topiramaten während der Schwangerschaft hin.

- Bei der Vorbeugung von Migräne und als Behandlung zur Gewichtskontrolle ist Topiramat während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Behandlung mit Topiramat muss abgesetzt werden, wenn die Patientin schwanger wird oder plant, schwanger zu werden. Gebärfähige Patientinnen sollten während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Topiramat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Bei der Behandlung von Epilepsie ist Topiramat während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Topiramat ist auch bei gebärfähigen Frauen mit Epilepsie, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert. Die einzige Ausnahme bilden Frauen, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft planen und die umfassend über die Risiken einer Einnahme von Topiramat während der Schwangerschaft informiert wurden.
- Unabhängig von der Indikation sollte Topiramat bei gebärfähigen Frauen nur angewendet werden, wenn die folgenden Bedingungen des Schwangerschaftspräventionsprogramms erfüllt sind:
 - Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung;
 - Beratung über die Risiken einer Behandlung mit Topiramat und die Notwendigkeit einer hochwirksamen Empfängnisverhütung während der gesamten Behandlung;
 - Überprüfung der laufenden Behandlung mindestens einmal jährlich durch Ausfüllen eines Formulars zur Sensibilisierung für Risiken.
Um zu bestätigen, dass geeignete Maßnahmen ergriffen wurden, werden die Patientinnen und verschreibenden Ärzte bzw. Ärztinnen dieses Formular zu Beginn der Behandlung und bei jeder jährlichen Überprüfung durcharbeiten und prüfen, ob die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger geworden ist. Es sollte sichergestellt werden, dass die Patientin umfassend aufgeklärt ist und die Risiken und die zu ergreifenden Maßnahmen verstanden hat.
- Die Behandlung mit Topiramat bei gebärfähigen Patientinnen sollte von einem Arzt bzw. einer Ärztin mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie oder Migräne eingeleitet und überwacht werden. Die Behandlung mit Topiramat/Phentermin sollte von einem Arzt bzw. einer Ärztin mit Erfahrung in Gewichtskontrolle durchgeführt werden. Es sollten alternative therapeutische Optionen in Betracht gezogen und die Notwendigkeit der Behandlung zusammen mit der Patientin mindestens einmal jährlich neu bewertet werden. Die laufende Behandlung sollte erneut evaluiert werden, um zu bestätigen, dass die oben beschriebenen Maßnahmen ergriffen wurden.

Zu gegebener Zeit ergeht eine direkte Mitteilung an medizinische Fachkräfte (DHPC), die das Arzneimittel verschreiben, ausgeben oder verabreichen. Die DHPC wird zudem auf einer [spezifischen Seite](#) auf der Website der EMA veröffentlicht.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Topiramat wird allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Vorbeugung epileptischer Anfälle angewendet. Das Arzneimittel wird auch zur Vorbeugung von Migränekopfschmerzen und in einigen EU-Ländern zur Gewichtsreduzierung in einer Fixdosiskombination mit Phentermin angewendet.

Topiramat ist in der EU unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich, darunter Topamax, Topimax, Epitomax und mehrere Generika. In einigen EU-Ländern ist Topiramat in Kombination mit Phentermin als Qsiva erhältlich.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Topiramate wurde auf Antrag der französischen Arzneimittelagentur gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet](#). Dies steht im Zusammenhang mit einer Überprüfung der Sicherheitssignale, die im [Juli 2022](#) eingeleitet und im September 2022 abgeschlossen wurde.

Die Überprüfung erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Da Topiramate enthaltende Arzneimittel alle auf nationaler Ebene zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet. Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Da die Stellungnahme der CMDh einvernehmlich angenommen wurde, werden die Maßnahmen direkt von den Mitgliedstaaten, in denen diese Arzneimittel zugelassen sind, umgesetzt.