

Topiramaatti: uusia rajoituksia raskaudenaikaisen altistuksen ehkäisemiseksi

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tässä kirjeessä tiedotetaan Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa sovitusti **topiramaattia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan raskaudenehkäisyohjelman** käyttöönotosta.

Tiivistelmä

- **Topiramaatti voi raskauden aikana käytettynä aiheuttaa vakavia synnynnäisiä epämuodostumia ja sikiön kasvun hidastumista. Tuoreet tiedot viittaavat myös neurologisten kehityshäiriöiden, mukaan lukien autismikirjon häiriöiden, älyllisen kehitysvammaisuuden ja aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD), lisääntyneen riskin mahdollisuuteen topiramaatin raskaudenaikaisen käytön jälkeen.**
- **Topiramaattivalmisteiden uudet epilepsian hoitoa koskevat vasta-aiheet:**
 - **raskaus, paitsi jos muuta sopivaa hoitovaihtoehtoa ei ole**
 - **naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisyä. Ainoa poikkeus ovat naiset, joille ei ole sopivaa hoitovaihtoehtoa ja jotka suunnittelevat raskautta ja ovat täysin tietoisia topiramaatin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä.**
- **Topiramaatin käyttö migreenin estohoitoon on jo vasta-aiheista raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisyä.**
- **Tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, hoidon aloittaa ja valvoo lääkäri, jolla on kokemusta epilepsian tai migreenin hoidosta. Hoidon tarvetta pitää arvioida uudelleen vähintään vuosittain.**
- **Systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia pitää kehottaa mahdollisten yhteisvaikutusten vuoksi käyttämään myös estemenetelmää.**
- **Naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka käyttävät parhaillaan topiramaattia, hoito pitää arvioida uudelleen sen varmistamiseksi, että raskaudenehkäisyohjelmaa noudatetaan.**

Taustatietoja turvallisuutta koskevasta huolenaiheesta

Topiramaattia sisältävät valmisteet ovat tarkoitettu

- epilepsian monoterapia aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) tai ensisijaisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia
- lisälääkkeeksi aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä), ensisijaisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia tai Lennox-Gastaut'n oireyhtymään liittyviä kohtauksia
- migreenin estohoitoon aikuisille, kun muita mahdollisia hoitovaihtoehtoja on tarkkaan harkittu. Topiramaattia ei ole tarkoitettu akuuttihoitoon.

Tiedot kahdesta havainnoivasta väestöön perustuvasta rekisteritutkimuksesta (1, 2), jotka tehtiin pääasiassa samasta pohjoismaisesta tietoaaineistosta, viittaavat siihen, että autismikirjon häiriöiden, älyllisen kehitysvammaisuuden tai aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) vallitsevuus epilepsiaa sairastaville äideille syntyneillä lähes 300 lapsella, jotka altistuivat kohdussa topiramaatille, voi olla 2–3-kertainen verrattuna epilepsiaa sairastaville äideille syntyneisiin lapsiin, jotka eivät altistuneet kohdussa epilepsialääkkeelle.

Kolmas havainnoiva kohorttitutkimus (3) tehtiin Yhdysvalloissa. Tässä tutkimuksessa epilepsiaa sairastaville äideille syntyneillä noin 1 000:lla kohdussa topiramaatille altistuneella lapsella ei havaittu 8 vuoden ikään mennessä näiden lopputulemien suurentunutta kumulatiivista ilmaantuvuutta verrattuna epilepsiaa sairastaville äideille syntyneisiin lapsiin, jotka eivät altistuneet epilepsialääkkeelle.

On jo hyvin tunnettua, että topiramaatti voi raskauden aikana käytettynä aiheuttaa vakavia synnynnäisiä epämuodostumia ja sikiön kasvun hidastumista:

- Topiramaattimonoterapialle kohdussa altistuneilla imeväisillä on noin 3-kertainen vakavien synnynnäisten epämuodostumien riski, mukaan lukien huuli-/suulakihalkio, hypospadi ja eri elinjärjestelmiin liittyvät poikkeavuudet, verrattuna verrokkiryhmään, joka ei ole altistunut epilepsialääkkeille. Topiramaattialtistuksen jälkeiseksi vakavien synnynnäisten epämuodostumien absoluuttiseksi riskiksi on raportoitu 4,3 %:sta (verrokkiryhmässä 1,4 %) 9,5 %:iin (verrokkiryhmässä 3 %) (4).
- Raskausrekistereistä saadut tiedot osoittivat, että topiramaattimonoterapiaan liittyy pienen syntymäpainon (< 2 500 grammaa) ja gestaatioikään nähden pienikokoisuuden (joksi määriteltiin gestaatioiällä korjattu syntymäpaino alle 10. persenttiin sukupuolen mukaan ositettuna) suurempi vallitsevuus. Pohjoisamerikkalaisessa epilepsialääkkeitä koskevassa raskausrekisterissä (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry) topiramaattia saaneille naisille syntyneiden lasten gestaatioikään nähden pienikokoisuuden riski oli 18 % verrattuna 5 %:iin lapsilla, joiden äiti ei sairastanut epilepsiaa eikä käyttänyt epilepsialääkettä (5).

Naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka parhaillaan käyttävät topiramaattia, hoito pitää arvioida uudelleen sen varmistamiseksi, että raskaudenehkäisyohjelmaa noudatetaan (kuvattu jäljempänä).

Raskaudenehkäisyohjelman keskeiset seikat

Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi:

- Topiramaattihoidon aloittaa ja valvoo lääkäri, jolla on kokemusta epilepsian tai migreeniin hoidosta.
- Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava.
- Näiden potilasjoukkojen topiramaattihoidon tarvetta pitää arvioida uudelleen vähintään vuosittain.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi:

- Topiramaatti migreenin estohoitoon on vasta-aiheista
 - raskauden aikana
 - naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisyä.
- Topiramaatti epilepsian hoitoon on vasta-aiheista
 - raskauden aikana, paitsi jos muuta sopivaa hoitovaihtoehtoa ei ole
 - naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisyä. Ainoa poikkeus ovat naiset, joille ei ole sopivaa hoitovaihtoehtoa, mutta suunnittelevat raskautta, ja jotka ovat täysin tietoisia topiramaatin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä.
- Ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti.
- Potilaan on oltava täysin tietoinen topiramaatin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä ja ymmärrettävä ne. Potilaan suunnitellessa raskautta on konsultoitava erikoislääkärinä, ja jos potilas tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana, hänen on otettava välittömästi yhteyttä erikoislääkäriin.
- Hoidon aikana ja vähintään 4 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen on käytettävä vähintään yhtä erittäin tehokasta raskaudenehkäisy menetelmää (kuten kierukkaa) tai kahta toisiaan täydentävää raskaudenehkäisy menetelmää, mukaan lukien estemenetelmää. Systemisiä hormonaalisia raskaudenehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia pitää neuvoa käyttämään myös estemenetelmää.
- Jos nainen suunnittelee raskaaksi tulemista, hoito on pyrittävä vaihtamaan toisen sopivaan epilepsia- tai migreenihoitoon ennen raskaudenehkäisyn käytön lopettamista. Epilepsian hoidossa naiselle on kerrottava myös riskeistä, joita raskaudelle aiheutuu epilepsian huonosta hoitotasapainosta.
- Jos topiramaattia epilepsian hoitoon saava nainen tulee raskaaksi, hänelle on annettava viipymättä lähete erikoislääkärin vastaanotolle topiramaattihoidon uudelleenarviointiin ja muiden hoitovaihtoehtojen harkitsemiseksi sekä raskauden tarkkaa seuranta ja neuvontaa varten.
- Jos topiramaattia migreenin estohoitoon saava nainen tulee raskaaksi, hoito pitää lopettaa välittömästi. Naiselle pitää antaa lähete erikoislääkärin vastaanotolle raskauden tarkkaa seuranta ja neuvontaa varten.

Tytöt (vain epilepsian hoito):

- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että topiramaattia käyttävän tytön vanhemmat / tyttöä hoitavat henkilöt ymmärtävät, että tytön kuukautisten alkaessa on otettava yhteyttä erikoislääkäriin.
- Potilaalle ja vanhemmille / potilasta hoitaville henkilöille on tällöin annettava kattavat tiedot kohdussa tapahtuvaan topiramaattialtistukseen liittyvistä riskeistä sekä erittäin tehokkaan raskaudenehkäisyksen käytön tarpeesta.

Koulutusmateriaali

Topiramaattialtistuksen välttämiseksi raskauden aikana ja topiramaatin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä tiedottamiseksi terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden avuksi laaditaan koulutusmateriaaleja, kuten

- opas terveydenhuollon ammattilaisille, jotka hoitavat topiramaattia käyttäviä tyttöjä ja naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä riskeistä kertova lomake, jota on käytettävä hoitoa aloitettaessa ja topiramaattihoidon jokaisen vuosittaisen kontrollin yhteydessä
- potilasopas, joka pitää antaa kaikille topiramaattia käyttäville tytöille tai heidän vanhemmilleen / heitä hoitaville henkilöille sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
- potilaskortti (ulkopakkauksessa tai siihen kiinnitettynä), jotta potilas saa sen jokaisella kerralla, kun hänelle toimitetaan uusi lääkepakkaus.

Kaikkien topiramaattia sisältävien lääkevalmisteiden ulkopakkaukseen lisätään teratogeenisistä riskeistä kertova varoitusteksti.

Raportointipyyntö

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Yhteystiedot

Jos teillä on kysyttävää tai haluatte lisätietoja, myyntiluvan haltijoiden / paikallisten edustajien yhteystiedot on lueteltu alla.

Myyntiluvan haltija / paikallinen edustaja	Lääkevalmisteen nimi	Puhelinnumero/ sähköposti/ kotisivu
Accord Healthcare B.V.	Topiramat Accord	☎: 010 231 4180 @: ra_finland@accord-healthcare.com
Janssen-Cilag Oy	Topimax	☎: 020 7531 300 @: jacfi@its.jnj.com www.janssen.com/finland
Orion Corporation	Topiramat Orion	☎: 010 439 8250 @: medical.questions@orionpharma.com
Teva Finland Oy	Topiramat ratiopharm	☎: 020 180 5900 @: infofinland@tevapharm.com

Viitteet

¹**Björk** 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, Björk 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. PMI:28856694.