



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. lokakuuta 2023  
EMA/455917/2023

## Uudet toimenpiteet, joilla vältetään topiramaatille altistuminen raskauden aikana

### Uudet käyttörajoitukset; käyttöön otettava raskaudenehkäisyohjelma

CMDh<sup>1</sup> hyväksyi 11. lokakuuta 2023 Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) syyskuussa suosittelemat uudet toimet, joiden tavoitteena oli välttää lasten altistuminen topiramaattia sisältäville lääkkeille kohdussa, koska lääke saattaa lisätä neurologisten kehitysongelmien riskiä raskauden aikaisen altistumisen jälkeen. Topiramaatin tiedetään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä vaurioita, kun sitä käytetään raskauden aikana.

Topiramaattia- sisältäviä lääkkeitä käytetään Euroopan unionissa (EU) epilepsian hoitoon ja migreenin ehkäisyyn. Joissakin EU-maissa lääkettä käytetään myös yhdessä fentermiinin kanssa painon pudottamiseen. Tällä hetkellä topiramaattia ei saa käyttää migreenin estämiseen tai painonhallintaan raskauden aikana, ja potilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä topiramaatin käytön yhteydessä.

Epilepsian hoitoon topiramaattia käyttävien potilaiden ei pidä käyttää lääkettä raskauden aikana, paitsi jos mitään muuta sopivaa hoitoa ole saatavilla.

CMDh hyväksyi myös lisätoimenpiteenä raskaudenehkäisyohjelman, jonka tarkoituksena on estää lasten altistuminen topiramaatille kohdussa. Näillä toimilla ilmoitetaan kaikille naisille ja tytöille, jotka voivat tulla raskaaksi, topiramaatin käytön riskeistä raskauden aikana ja tarpeesta välttää raskaaksi tulemistä topiramaatin käytön aikana.

Terveystieteiden ammattilaisten on varmistettava, että kaikki potilaat, jotka voivat tulla raskaaksi, ovat täysin tietoisia riskeistä, jotka liittyvät topiramaatin käyttöön raskauden aikana. Vaihtoehtoisia hoitovaihtoehtoja tulee harkita ja topiramaattihoidon tarvetta olisi arvioitava uudelleen vähintään kerran vuodessa.

Topiramaattia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja päivitetään siten, että niissä korostetaan enemmän riskejä ja tarpeellisia toimenpiteitä. Potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille toimitetaan perehdytysaineistoa riskeistä, joita topiramaatin käyttöön liittyy raskauden aikana, ja potilaalle annetaan potilaskortti jokaisen lääkepakkauksen mukana. Myös lääkkeen ulkopakkaukseen lisätään näkyvä varoitus.

<sup>1</sup> CMDh on lääkealan sääntelyelin, joka edustaa Euroopan unionin (EU) jäsenvaltioita, Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa.



Nämä toimet perustuvat PRAC:n saatavilla olevien tietojen arviointiin, mukaan lukien kolme viimeaikaista havainnoivaa tutkimusta<sup>2,3,4</sup>. Kaksi näistä tutkimuksista, joissa käytettiin pitkälti samoja tietoaineistoja, viittaavat siihen, että epilepsiaa sairastavien äitien lapsilla, jotka ovat altistuneet topiramaatille kohdussa, saattaa olla kaksin- tai kolminkertaistunut neurologisten kehityshäiriöiden, erityisesti autismikirjon häiriöiden, älyllisen toimintakyvyn häiriöiden tai tarkkaavaisuushäiriön (ADHD) riski verrattuna sellaisten äitien lapsiin, joilla on epilepsia mutta jotka eivät käyttäneet epilepsialääkitystä. Kolmannessa tutkimuksessa ei osoitettu, että näiden häiriöiden riski olisi kasvanut raskauden aikana topiramaatille altistuneille äideille syntyneillä lapsilla verrattuna lapsiin, joiden epilepsiaa sairastaneet äidit eivät saaneet epilepsialääkitystä.

PRAC vahvisti arvioinnissaan tunnetun lisääntyneen synnynnäisten vaurioiden ja syntymättömän lapsen heikentyneen kasvun riskin, kun äidit saavat topiramaattia raskauden aikana. Synnynnäisiä vaurioita esiintyy 4–9 lapsella sadasta lapsesta, jotka syntyvät raskauden aikana topiramaattia saaneille naisille, kun vastaava luku on 1–3 lasta sadasta lapsesta, jotka syntyvät naisille, jotka eivät saa tällaista hoitoa. Lisäksi noin 18 lasta sadasta lapsesta oli pienempi ja painoi odotettua vähemmän, kun äidit olivat ottaneet topiramaattia raskauden aikana. Vastaava luku oli 5 lasta sadasta lapsesta, jotka syntyivät äideille, joilla ei ole epilepsiaa ja jotka eivät saaneet antiepilepsialääkitystä.

Arvioinnin aikana PRAC kuuli myös asiantuntijaryhmää, potilaiden edustajia ja asiantuntijoita.

Topiramaattia markkinoivien yhtiöiden on tehtävä lääkkeidenkäyttötutkimus ja terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita koskevat kyselytutkimukset uusien toimien tehokkuuden arvioimiseksi.

Sen jälkeen kun CMDh on hyväksynyt PRAC:n suositukset, nämä toimenpiteet pannaan täytäntöön kaikissa jäsenvaltioissa, joissa topiramaattia sisältävillä lääkkeillä on myyntilupa.

---

## Tietoa potilaille

- Topiramaatille altistuminen kohdussa voi aiheuttaa synnynnäisiä vaurioita lapsilla, ja altistuneet vastasyntyneet voivat olla odotettua pienempiä ja painaa odotettua vähemmän. Topiramaatille altistuminen kohdussa voi myös lisätä aivojen toiminnan kehittymiseen liittyvien ongelmien, kuten autismikirjon häiriöiden, älyllisen toimintakyvyn häiriöiden tai aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD), riskiä.
- Jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi, topiramaatin käytölle on merkittäviä rajoituksia:
  - jos olet raskaana, et saa käyttää topiramaattia migreenin ehkäisemiseen tai painonhallintaan. Jos voit tulla raskaaksi, et saa käyttää topiramaattia näiden hoitoon, ellet käytä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää.
  - jos sinulla on epilepsia, et saa käyttää topiramaattia, jos olet raskaana, paitsi jos kohtauksia ei voida hallita riittävästi muilla hoitovaihtoehdoilla.
  - jos sinulla on epilepsia ja voit tulla raskaaksi, et saa käyttää topiramaattia, ellet käytä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää. Jos suunnittelet raskautta ja topiramaatti on ainoa hoito, jolla

---

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. Julkaisussa 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.

kohtaukset saadaan riittävän hyvin hallintaan, keskustele lääkärin kanssa siitä, mitä riskejä topiramaatin käyttöön liittyy raskauden aikana ja mitä riskejä liittyy kohtauksiin raskauden aikana.

- Jos olet potilas, joka voi tulla raskaaksi, lääkärisi antaa sinulle tietoa topiramaatin riskeistä raskauden aikana. Tämä tehdään ennen topiramaatin käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa hoidon aikana.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on aina käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää topiramaatin käytön aikana. Keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä ehkäisymenetelmä on sinulle sopiva, kun käytät topiramaattia.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet raskautta. Älä lopeta tehokkaan ehkäisymenetelmän käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa vaihtoehtoisesta hoidosta. Jos käytät topiramaattia epilepsian hoitoon, älä lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, koska tästä voi aiheutua haittaa sinulle tai syntymättömälle lapselle.
- Kerro lääkärillesi välittömästi, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana.
- Jos sinulla on kysymyksiä tai huolenaiheita, keskustele niistä lääkärin kanssa.

### Tietoja terveydenhuollon ammattilaisille

- Tiedetään, että topiramaatti voi aiheuttaa merkittäviä synnynnäisiä vaurioita ja sikiön kasvun hidastumista, kun sitä käytetään raskauden aikana. Viimeaikaiset tiedot viittaavat myös siihen, että topiramaatin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyy mahdollisesti suurentunut neurologisten kehityshäiriöiden riski.
- Topiramaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana migreenin ehkäisyssä ja painon hallinnassa. Topiramaatin käyttö on lopetettava, jos potilas tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta. Potilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljän viikon ajan topiramaattihoidon lopettamisen jälkeen.
- Epilepsian hoidossa topiramaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi siinä tapauksessa, että muuta soveltuvaa hoitovaihtoehtoa ei ole. Topiramaatti on vasta-aiheinen myös naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja joilla on epilepsia ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta ehkäisyä. Ainoana poikkeuksena ovat naiset, joille ei ole sopivaa hoitovaihtoehtoa mutta jotka suunnittelevat raskautta ja joille on tiedotettu kattavasti topiramaatin käytön riskeistä raskauden aikana.
- Käyttöaiheesta riippumatta topiramaattia saa käyttää naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, vain silloin, kun seuraavat raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyttyvät:
  - raskaustesti ennen hoidon aloittamista
  - neuvonta topiramaattihoidon riskeistä ja erittäin tehokkaan ehkäisyn tarpeesta koko hoidon ajan
  - meneillään olevan hoidon arviointi vähintään kerran vuodessa täyttämällä riskitietoisuuslomake. Sen varmistamiseksi, että asianmukaiset toimenpiteet on toteutettu, potilaat ja lääkemääräyksen antajat käyvät tämän lomakkeen läpi hoidon alussa ja jokaisen vuosittaisen arvioinnin yhteydessä ja jos potilas suunnittelee raskautta tai on tullut raskaaksi. On varmistettava, että potilas on saanut kaiken tarpeellisen tiedon ja että hän on ymmärtänyt riskit ja tarpeelliset toimenpiteet.

- Hedelmällisessä iässä olevien potilaiden topiramaattihoidon saa aloittaa vain epilepsian tai migreenin hoitoon perehtynyt lääkäri. Tällaisen lääkärin tulee myös valvoa hoitoa. Topiramaatti-/fentermiinihoitoa saa määrätä lääkäri, joka on perehtynyt painonhallintaan. Vaihtoehtoisia hoitovaihtoehtoja on harkittava, ja hoidon tarve on arvioitava uudelleen potilaan kanssa vähintään kerran vuodessa. Meneillään olevaa hoitoa on arvioitava uudelleen sen varmistamiseksi, että edellä kuvatut toimenpiteet on toteutettu.

Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu tiedote (DHPC) lähetetään myöhemmin niille ammattilaisille, jotka määräävät, jakavat tai antavat lääkettä. Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu tiedote julkaistaan myös Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla [asiaa koskevassa osiossa](#).

### **Lisätietoa lääkevalmisteesta**

Topiramaattia käytetään yksinään tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa epilepsiakohtausten ehkäisyyn. Läkettä käytetään myös migreenipäänsärkyjen ehkäisyyn ja joissakin EU-maissa painon pudottamiseen kiinteäänannoksena ja yhdistelmähoitona fentermiinin kanssa.

Topiramaattia on saatavana EU:ssa eri kauppanimillä, joita ovat muun muassa Topamax, Topimax, Epitomax ja useat geneeriset lääkevalmisteet. Joissakin EU-maissa topiramaattia on saatavana yhdessä fentermiinin kanssa Qsiva-valmisteena.

### **Lisätietoa menettelystä**

Topiramaatin arviointi aloitettiin Ranskan lääkeviraston pyynnöstä [direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti](#). Tämä liittyy turvallisuussignaalin uudelleentarkasteluun, joka alkoi [heinäkuussa 2022](#) ja päättyi syyskuussa 2022.

Arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC antoi asiasta joukon suosituksia. Koska kaikki topiramaattia sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty kansallisesti, PRAC:n suositukset lähetettiin ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinaatiryhmälle (CMDh). CMDh on elin, joka edustaa EU:n jäsenvaltioita sekä Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa. Sen tehtävänä on varmistaa yhdenmukaiset turvallisuusstandardit lääkevalmisteille, jotka on hyväksytty kansallisilla menettelyillä EU:ssa.

Koska CMDh:n kanta hyväksyttiin yksimielisesti, toimenpiteet pannaan suoraan täytäntöön jäsenvaltioissa, joissa nämä lääkkeet on hyväksytty.