

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Topiramaat kuulub epilepsiaavastaste ainete farmakoterapeutilisse rühma (anatoomilise, terapeutilise ja keemilise (ATC) klassifitseerimissüsteemi kood: N03AX11). Topiramaat on epilepsiaavastane ravim, mis blokeerib pingesõltuvad naatriumkanalid, vähendab membraanide depolarisatsiooni amino-3-hüdroksü-5-metüül-4-isoksasoolpropioonhappe (AMPA) / glutamaadi retseptorite kainaatalamtüüpide kaudu, suurendab gamma-aminovõihappe (GABA)(A) retseptori aktiivsust ja on nõrk karboanhüdraasi inhibiitor. Täpne toimemehhanism ei ole teada.

Topiramaat kiideti esmakordselt heaks 1995. aasta juulis Ühendkuningriigis. Topiramaati monokomponendina sisaldavatel ravimitel on praegu müügiluba kõigis Euroopa Liidu (EL) / Euroopa Majanduspiirkonna (EMP) liikmesriikides. Topiramaat monokomponendina on näidustatud epilepsiahoogude raviks ja migreeni profülaktikaks. 2021. aasta juunis kiideti Islandil, Norras, Poolas, Rootsis, Soomes ja Taanis detsentraliseeritud menetlusega (SE/H/1963/001-004/DC) heaks topiramaati/fentermiini sisaldav fikseeritud annusega kombinatsioonravim rasvumuse ja ülekaalulisuse raviks teatud tingimustel.

On hästi tõestatud, et topiramaat on hiirtel, rottidel, küülikutel ja inimestel teratogeenne. Inimestel läbib topiramaat platsenta ning nabavädi- ja emaveres on leitud sarnaseid kontsentratsioone. Lisaks on teada, et rasedusregistrite kliinilised andmed näitavad, et topiramaati monoterapiiana saanud imikutel on kolm korda suurem kaasasündinud väärarendite, sealhulgas huule- ja suulaelõhede, hüpospaadiate ja mikrotsefaalia risk, mis kajastub juba ravimiteabes. Topiramaati monokomponendina sisaldavate ravimite ravimiteave sisaldab juba teavet nende riskide kohta ning on kirjeldatud mitu rasedate kokkupuute vähendamise meetet. Topiramaadi/fentermiini kombinatsioonravimi kohta on lisaks ravimiteabele olemas teabematerjal tervishoiutöötajatele ja patsientidele, muu hulgas raskete sünnikahjustuste riski kohta pärast üsasisest kokkupuudet topiramaadiga ja riskiminimeerimismeetmeid. Lisaks on tehtud ravimite kasutamise uuring, et käsitleda riskiminimeerimismeetmete efektiivsust rasedusaegse kasutamise vältimiseks.

2022. aastal avaldati Põhjamaade registritest aastatel 1996–2017 kogutud andmete alusel farmakoepidemioloogiline uuring (Björk jt, 2022¹) kirjanduses neuroloogiliste arenguhäirete kohta, mida seostatakse üsasisese kokkupuutega mitme epilepsiaavastase ravimiga. Uuringusse kaasati 4,5 miljonit ema-lapse paari, sealhulgas ligikaudu 25 000 last, kellel oli olnud üsasisene kokkupuude vähemalt ühe epilepsiaavastase ravimiga ning keda jälgiti keskmiselt kuni 8. eluaastani. Uuringutulemused viitasid autismispektri häirete (*autism spectrum disorders*, ASD) ja intellektipuude (*intellectual disability*, ID) suurenenud riskile lastel, kelle emad kasutasid topiramaati raseduse ajal.

Uuringu Björk jt (2022) tulemuste põhjal algatas Prantsusmaa (ANSM) 2022. aasta juunis ohusignaali menetluse Euroopa tasandil, et hinnata üsasisesest kokkupuutest topiramaadiga põhjustatud neuroloogiliste arenguhäirete riski. Pärast esialgset hindamist ravimiohutuse riskihindamise komitees leiti, et neuroloogiliste arenguhäirete võimaliku riski põhjalik hindamine on põhjendatud. Prantsusmaa (ANSM) algatas 22. augustil 2022 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool käsitletud küsimuste mõju, arvestades raskete kaasasündinud väärarendite teadaolevat riski, topiramaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele rasedatel ja rasestumisvõimelistel naistel kõigi näidustuste korral, ning anda soovitus, kas nende ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

¹Björk 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. Avaldatud veebis: 31. mai 2022; doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 31. augustil 2023 vastu soovitusel, mida inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamisel, et käesoleva esildismenetluse kontekstis läbi vaadatud andmed ei sea kahtluse alla topiramaati sisaldavate ravimite efektiivsust, sest ei esitatud uusi andmeid, mis muudaksid ravimite juba tõestatud kasulikkust vastavatel heakskiidetud näidustustel.

Seoses riskidega vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbi kõik käesoleva läbivaatamise käigus esitatud andmed neuroloogiliste arenguhäirete kohta ning vaatas täiendavalt läbi uued asjakohased andmed raskete kaasasündinud väärarendite teadaoleva riski kohta. Need andmed hõlmasid müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid, kättesaadavat täiendavat kirjandust ja neuroloogia teadusnõuanderühmaga peetud konsultatsiooni tulemusi.

Seoses neuroloogiliste arenguhäiretega arvestas komitee seda potentsiaalset riski hinnanud kolme suure olulisusega farmakoepidemioloogilist uuringut, sest need uuringud tehti kasulike andmeallikate alusel, neil oli asjakohane ülesehitus ja need olid hästi tehtud.

Uuring Bjørk jt (2022) tehti hästi toimivate rahvastikupõhiste tervishoiuregistrite alusel kõigis 5 Põhjamaade riigis, millel on sarnased tervishoiulukord ja terviseandmete struktuur. Topiramaadi korral täheldati neuroloogiliste arenguhäirete suuremat esinemissagedust lastel, kelle epilepsiaga ema oli raseduse ajal kokku puutunud topiramaadiga, võrreldes lastega, kelle epilepsiaga emal ei olnud ravimiga kokkupuudet. Kättesaadavate andmete täiendava läbivaatamise alusel eeldati, et oluline osa neuroloogiliste arenguhäirete sagedamast esinemisest on seotud topiramaadiga rasedusaegse kokkupuute väikse osakaalu taga olevate tugevate selektsioonimehhanismidega, kuigi topiramaadi põhjuslikku rolli neuroloogiliste arenguhäirete tekkes peetakse võimalikuks pärast sünnieelset kokkupuudet. Ei olnud siiski võimalik määrata hinnangulise suhtelise riski osa, mis oleks tegelikult tingitud topiramaadist või patsiendi ja/või haiguse tunnustest, mistõttu on andmed üldiselt nõrgad.

Uuring Dreier jt (2023)² tehti sisuliselt sama andmekogumiga kui uuring Bjørk jt (2022), kuid keskenduti ainult epilepsiaga emadele. Selles uuringus täheldati üsasiseselt topiramaadiga kokku puutunud lastel aktiivsuse- ja tähelepanuhäire (ADHD) suuremat esinemist võrreldes emade/lastega, kes ei olnud kokku puutunud epilepsiavastaste ravimitega. Lisaks täheldati selles uuringus ka autismispektri häirete (ASD) ja intellektipuude (ID) punktipõhiste hinnangute suurenemist, kuigi see ei olnud statistiliselt oluline. Kokkuvõttes näitavad uuringud Bjørk jt (2022) ning Dreier jt (2023), et ASD, ID või ADHD esinemissagedus on 2–3 korda suurem ligikaudu 300-l epilepsiaga emade lapsel, kes puutusid üsasiseselt kokku topiramaadiga, kui epilepsiaga emade lastel, kellel ei olnud kokkupuudet epilepsiavastaste ravimitega. Sarnaselt uuringule Bjørk jt (2022) jääb ka käesoleva uuringu korral ebaselgeks, mil määral on see neuroloogiliste arenguhäirete suurem risk tingitud topiramaadiga kokkupuutest või muudest sagedamini esinevatest riskiteguritest topiramaadiga kokkupuutuvatel emadel. Sellegipoolest leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et need andmed on piisavalt tugevad, et kajastada neid ravimiteabes.

Uuring Hernandez-Diaz jt (2022)³ oli rasedate naiste ja nende laste kohortuuring, mis tehti USA tervishoiuteenuste kasutamise andmebaaside alusel. Kokku tuvastati 2469 rasedust, mille korral esines

²Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., „Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders“, JAMA Neurol. Avaldatud internetis 17. aprillil 2023; doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Avaldatud veebis enne trükkiversiooni. PMID: 37067807

³ Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), väljaandes: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Kopenhaagen, Taani, 26.–28. august 2022. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstrakt 47

kokkupuude topiramaadiga, neist 1030 olid epilepsiaga emade rasedused. Selles uuringus analüüsiti ka lamotrigiini ja valproaadi andmeid. Kokkupuuted lamotrigiiniga on eriti olulised segava toime käsitlemisel näidustuse alusel, sest seda ainet peetakse arenevale lootele üldiselt ohutuks. Need analüüsid hõlmasid 7030 lamotrigiini kokkupuutega rasedust, sh 3134 rasedust epilepsiaga emadel. Neuroloogiliste arenguhäirete suurenenud risk, mida täheldati lastel, kelle emad puutusid raseduse ajal kokku valproaadiga, võib toetada testitundlikkuse analüüse koos neuroloogiliste arenguhäirete hästi tõestatud suurema riskiga valproaadi kasutamisel. Valproaadi korral täheldati neuroloogiliste arenguhäirete näitajate riskisuhte eeldatud suurenemist. Samas ei näidanud see uuring neuroloogilise arengu näitajate riskisuhete suurenemist epilepsiaga emade lastel, kellel oli üsasisene kokkupuude topiramaadi või lamotrigiiniga. See toetab arusaama, et muud tegurid kui kokkupuude topiramaadiga selgitavad vähemalt osaliselt neuroloogilise arengu näitajate sagedamat esinemist, võrreldes topiramaadiga üsasiselt kokkupuutunud lapsi topiramaadiga kokkupuuteta lastega üldpopulatsioonis. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et see uuring on käesoleva läbivaatamise seisukohast eriti oluline, arvestades topiramaadiga kokku puutunud raseduste suurt arvu, uuringu asjakohast ülesehitust, laste järeluuringu olulist kestust (8 aastat), oluliste sündmuste märkimisväärsset osa ja asjakohase tähelepanu pööramist nihke kontrollile.

Kuigi seni kättesaadavate andmete vastuoluliste tulemuste tõttu ei olnud võimalik teha kindlaid järeldusi neuroloogiliste arenguhäirete riski kohta, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et neuroloogilisi arenguhäireid tuleb üldiselt pidada topiramaadi rasedusaegse kasutamise oluliseks võimalikuks riskiks ning et nende kolme vaatlusuuringu andmeid tuleb kajastada kõigi topiramaati sisaldavate ravimite ravimiteabes.

Seoses kaasasündinud väärendite ja loote kasvupeetusega on tuvastatud riskid hästi tõendatud pärast üsasisest kokkupuudet topiramaadiga ning kajastuvad juba kõigi topiramaati sisaldavate ravimite ravimiteabes. Uuringutest Cohen jt (2023)⁴ ja Hernandez-Diaz (2017)⁵ saadud lisatõendid kinnitavad täiendavalt topiramaadiga seotud raskete sünnikahjustuste riske ja annavad lisaselgust nende riskide ulatuse kohta. Olemasolevad andmed tõendavad, et raseduse ajal topiramaati kasutanud naiste korral esines sünnidefekte 4...9 lapsel 100st ning mittekasutanud naiste korral 1...3 lapsel 100st. Lisaks olid ligikaudu 18 last 100st väiksemad ja kaalusid eeldatust vähem, kui emad olid kasutanud topiramaati raseduse ajal, võrreldes 5 lapsega 100st, kes olid sündinud epilepsiata emadel ja emadel, kes ei võtnud epilepsiavastaseid ravimeid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli seisukohal, et neid tulemusi tuleb kajastada kõigi topiramaati sisaldavate ravimite ravimiteabes.

Seoses nende riskidega seotud riskiminimeerimismeetmetega kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee juba kehtestatud meetmeid ja soovitas vastunäidustusi veelgi tugevdada. Samuti leppis komitee kokku riski minimeerimise lisameetmete ja -vahendite võtmises raseduse ennetamise programmi vormis. Täiendava selguse huvides tehti ravimiteabes ka mitu muudatust nende meetmete täpses sõnastuses.

Seega kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee vastunäidustused raseduse ajal, kui topiramaati kasutatakse migreeni profülaktikaks või rasvumuse või ülekaalulisuse raviks. Peale selle rakendatakse kõigi näidustuste korral juba nõuandeid raseduse raviselise testimise kohta rasestumisvõimelistel naistel ning väga efektiivse rasestumisvastase meetodi kasutamise vajaduse kohta. Samuti on kättesaadavad seisukohad vajalikkuse kohta teavitada naisi täielikult riskidest, mis kaasnevad topiramaadi kasutamisega raseduse ajal.

⁴ Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, *et al.*, „Comparative safety of antiepileptic 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*, september 2017; 82 (3):457–465; doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694

Lisaks soovitas komitee rakendada vastunäidustusi epilepsia näidustusel. Kuigi neuroloogia teadusnõuanderühma arvates ei olnud piisavalt kättesaadavaid tõendeid, mis toetaksid vastunäidustust topiramaadi rasedusaegseks ja rasestumisvõimelistel naistel kasutamiseks epilepsia ravis, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vastunäidustust raseduse korral põhjendatuks, v.a kui puudub sobiv alternatiivne ravi, samuti juhul, kui rasestumisvõimelised naised ei kasuta väga efektiivset rasestumisvastast vahendit. Viimati nimetatud rühmaga seoses nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee kehtestama erandi naistele, kellel ei ole sobivat alternatiivi, kuid kes kavandavad rasedust ja keda on täielikult teavitatud topiramaadi rasedusaegse võtmise riskidest. See on kooskõlas neuroloogia teadusnõuanderühma seisukohaga.

Epilepsianäidustuse korral kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ka praegust nõuannet kaalutleda rasestumisvõimeliste naiste korral alternatiivseid ravivõimalusi ning teavet ohjamata epilepsia riskidest rasedusele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas praegusi nõuandeid, nimelt rasedust kavandavate naiste vajadust teha raseduseelne arstivisiit, et hinnata ümber ravi topiramaadiga ja kaalutleda muid ravivõimalusi, samuti vajadust, et patsiendid peavad raseduse korral kohe teavitama oma arsti ning koos arstiga otsustama, kas ravi topiramaadiga tuleb raseduse ajal jätkata.

Lisaks nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee, et tüdrukute ja rasestumisvõimeliste naiste ravi topiramaadiga peab alustama ja jälgima epilepsia või migreeni ravis kogenud arst. Nagu rõhutas neuroloogia teadusnõuanderühm, ei ole topiramaat epilepsiahäirete esmaavaliku ravim ega ühegi konkreetse sündroomi ravi ainus võimalus. Seetõttu tuleb tüdrukute ja rasestumisvõimeliste naiste korral kaalutleda alternatiivseid ravivõimalusi. Seoses topiramaadi/fentermiini fikseeritud annusega kombinatsiooniravimiga kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee praegust soovitusi, et ravi peab alustama ja jälgima rasvumuse ravis kogenud arst. Kõigil näidustustel tuleb topiramaadiga ravi vajadust vähemalt kord aastas taashinnata, et kinnitada raseduse ennetamise programmi järgimist.

Tuginedes topiramaadi ja süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite võimaliku kliiniliselt olulise koostoime läbivaatamisele, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ettevaatusmeetmena soovitada süsteemseid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatele naistele ka barjäärimeetodit, et tagada väga efektiivne rasestumisvastane kaitse. Arvestades vajadust hõlmata vähemalt üks menstruaaltsükkel ja tagada, et topiramaat on organismist piisavalt eemaldatud, soovitas komitee samuti ajakohastada kõigi topiramaati sisaldavate ravimite ravimiteavet, et kajastada vajadust jätkata kontratseptsiooni vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist.

Näidustustel, mis hõlmavad topiramaadi kasutamist lastel epilepsia- või migreeniprofülaktikaks, rõhutatakse täiendavalt, et arstid peavad tagama, et tüdruku vanem(ad)/hooldaja(d) mõistab (mõistavad) vajadust võtta ühendust spetsialistiga pärast menstruatsiooni teket lapsel. Sel ajal tuleb patsiendile ja lapsevanema(te)le/hooldaja(te)le anda põhjalikku teavet topiramaadiga üsasisese kokkupuute riskidest ja vajadusest kasutada väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid kohe, kui see on asjakohane.

Lisaks pidas komitee vajalikuks võtta riski minimeerimise lisameetmeid ja -vahendeid tervishoiutöötajatele teabematerjalina tervishoiutöötajate juhendi vormis (sh koos patsiendiga täidetav patsiendi riskiteadlikkuse vorm) ja patsientidele patsiendijuhendi vormis. Need meetmed on kehtestatud selleks, et suurendada tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkust topiramaadiga üsasisesest kokkupuutest tulenevate kõrvaltoimete riskidest, ning tuua esile raseduse ennetamise programmi meetmeid, mille eesmärk on vähendada rasedusaegset kokkupuudet topiramaati sisaldavate ravimitega ravi ajal.

Samuti soovitas komitee lisada patsiendikaart välispakendisse või kinnitada välispakendi küljele, samuti lisada välispakendile hoiatus, et hoiatada rasestumisvõimelisi naisi topiramaadi rasedusaegse

kasutamise riskidest. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et neuroloogia teadusnõuanderühm arutas piktogrammi kasutamist, kuid konsensust selle võimaliku meetme osas ei saavutatud. Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse, et visuaalseid sümboleid võidakse tõlgendada erinevalt eri liikmesriikides. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis veel, et oma pädevuse raames võivad riiklikud pädevad asutused otsustada vajaduse korral rakendada riiklikul tasandil piktogrammi. Samuti märgiti, et ravimiteabes raamitud hoiatuste riigi tasandil kasutamise võivad asjakohasel juhul otsustada riiklikud pädevad asutused.

Lõpuks leidis komitee, et topiramaati monokomponendina sisaldavate ravimite müügiloo hoidjatelt tuleb nõuda täiendavate ravimiohutuse järelevalve tegevuste rakendamist ravimikasutusuuringu vormis, et hinnata rakendatud riskiminimeerimismeetmete efektiivsust, pöörates erilist tähelepanu raseduse ennetamisele ja topiramaadi määramise praktika edasisele iseloomustamisele raseduse ennetamise sihtpopulatsioonides. Lisaks peavad topiramaati monokomponendina sisaldavate ravimite müügiloo hoidjad korraldama tervishoiutöötajate ja patsientide seas küsitlusuuringuid, et hinnata nende teadmisi ja käitumist seoses topiramaadi rasedusaegse kasutamise riskidega ning raseduse ennetamiseks võetavate meetmetega, samuti teabematerjalide saamist/kasutamist raseduse ennetamise programmi osana. Ravimikasutusuuringu ja küsitlusuuringute protokollid tuleb esitada ravimiohutuse riskihindamise komiteele kokkulepitud ajakava kohaselt kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107n lõikega 1.

Samuti lepiti kokku, et koostatakse tervishoiutöötajate teatis ja teavituskava, millega teavitatakse asjaomaseid tervishoiutöötajaid eespool kirjeldatud uutest soovistest ja riskiminimeerimismeetmetest.

Eelöeldut arvestades järelendas komitee, et topiramaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused, müügilubadesse lisatakse kokkulepitud tingimused ja võetakse muud riskiminimeerimismeetmed.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades järgmist:

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis algatati topiramaati sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik käesolevas läbivaatamismenetluses esitatud andmed seoses neuroloogiliste arenguhäirete riskiga ning vaatas veel läbi uued asjakohased andmed raskete kaasasündinud väärarendite teadaoleva riski kohta. Need andmed hõlmasid müügiloo hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid, täiendavat kättesaadavat kirjandust ja neuroloogia teadusnõuanderühmaga peetud konsultatsiooni tulemusi.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas praegust teadmist, et rasked kaasasündinud väärarendid ja loote kasvupeetus on tuvastatud riskid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et neuroloogiliste arenguhäirete, sh ASD, ID või ADHD risk on suurem epilepsiaga emade lastel, kellel oli üsasisene kokkupuude topiramaadiga, kui epilepsiaga emade lastel, kellel ei ole olnud kokkupuudet epilepsiavastaste ravimitega. Selles etapis ei olnud siiski võimalik teha lõplikku järelindust, sest kättesaadavate epidemioloogiauuringute andmed on selles küsimuses vastuoluliste tulemustega. Seetõttu tuleb neuroloogilisi arenguhäireid pidada topiramaadi rasedusaegse kasutamise oluliseks võimalikuks riskiks.
- Arvestades neuroloogiliste arenguhäirete uut võimalikku riski ning teadaolevaid raskete kaasasündinud väärarendite ja loote kasvupeetuse riske, järelendas ravimiohutuse riskihindamise

komitee, et on vaja rakendada täiendavaid riskiminimeerimismeetmeid raseduse ennetamise programmi vormis, et vähendada üsasisest kokkupuudet topiramaadiga.

Kuigi ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas vastunäidustusi rasedatel ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, migreeni ja ülekaalulisuse ravi näidustuse korral, soovitas komitee vastunäidustuste rakendamist ka epilepsia näidustuse korral. Epilepsia korral nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee ka sellega, et vastunäidustus raseduse ajal on kohaldatav, v.a kui puudub sobiv alternatiivne ravi, samuti fertiilses eas naistel, kes ei kasuta väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Viimati nimetatud rühmas kehtib erand naistele, kellele ei ole sobivat alternatiivi, kuid kes kavandavad rasedust ja keda on täielikult teavitatud topiramaadi rasedusaegse kasutamise riskidest.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas ka riski minimeerimise lisameetmeid, mis hõlmavad patsiendikaarti ja teabematerjale tervishoiutöötajatele (sh riskiteadlikkuse vorm) ja patsientidele. Samuti lisati hoiatus välispakendile.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee palus topiramaadi monokomponendina sisaldavate ravimite müügiloo hoidjatel teha müügilooajärgsed uuringud, et hinnata võetud meetmete efektiivsust ning hinnata tervishoiutöötajate ja patsientide teadmiste taset riskidest ja selle läbivaatamise tulemusena võetud riskiminimeerimismeetmetest.

Eelöeldut arvestades järeltas komitee, et topiramaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne eeldusel, et müügilubadele kehtestatakse kokkulepitud tingimused, ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ja võetakse muud eespool kirjeldatud riskiminimeerimismeetmed.

Seega soovib komitee muuta topiramaati sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee leppis kokku ka tervishoiutöötajate teatise sisu koos selle levitamise teavituskavaga.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Selguse huvides on riski minimeerimise lisameetmed eraldi loetletud riskijuhtimiskava nõude tingimuses.

Üldine järeldus

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et topiramaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne eeldusel, et ravimiteabesse tehakse muudatused ja kehtestatakse eespool kirjeldatud tingimused.

Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm muuta topiramaati sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.