



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. oktoober 2023
EMA/455917/2023

Uued meetmed topiramaadiga kokkupuute vältimiseks raseduse ajal

Täiendavad kasutuspiirangud; raseduse ennetamise programmi kehtestamine

11. oktoobril 2023¹ kiitis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm heaks septembris EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud uued meetmed, millega välditakse loote üsisisest kokkupuudet topiramaati sisaldavate ravimitega, sest ravim võib pärast rasedusaegset kokkupuudet suurendada neuroloogiliste arenguprobleemide riski. On juba teada, et topiramaadi kasutamine raseduse ajal põhjustab raskeid kaasasündinud väärarendeid.

Topiramaati sisaldavaid ravimeid kasutatakse Euroopa Liidus epilepsia raviks ja migreeni ennetamiseks. Mõnes ELi riigis kasutatakse ravimit ka koos fentermiiniga kehakaalu vähendamiseks. Praegu ei tohi topiramaati kasutada migreeni ennetamiseks ega kehakaalu reguleerimiseks raseduse ajal ning rasestumisvõimelised patsiendid peavad topiramaadi kasutamisel kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Topiramaati epilepsia raviks kasutavad patsiendid ei tohi ravimit kasutada raseduse ajal, v.a kui puudub muu sobiv ravialternatiiv.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on kokku leppinud ka lisameetmed raseduse ennetamise programmi vormis, et vältida loote üsisisest kokkupuudet topiramaadiga. Nende meetmetega antakse kõigile rasestumisvõimelistele naistele või tüdrukutele teavet topiramaadi rasedusaegse kasutamise riskidest ja vajadusest vältida rasestumist topiramaadi kasutamise ajal.

Tervishoiutöötajad peavad tagama, et kõik rasestumisvõimelised patsiendid oleksid täielikult teadlikud topiramaadi rasedusaegse kasutamise riskidest. Kaalutleda tuleb alternatiivseid ravivõimalusi ja topiramaadiga ravi vajadust tuleb taashinnata vähemalt kord aastas.

Topiramaati sisaldavate ravimite ravimiteavet ajakohastatakse, et juhtida veelgi tähelepanu riskidele ja võetavatele meetmetele. Patsientidele ja tervishoiutöötajatele antakse teabematerjal topiramaadi rasedusaegse kasutamise riskide kohta ning iga ravimipakendiga antakse patsiendile patsiendikaart. Ravimi välispakendile lisatakse ka nähtav hoiatus.

¹Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike, Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav ravimivaldkonna reguleeriv organ.



Need meetmed järgivad ravimiohutuse riskihindamise komitee tehtud olemasolevate andmete läbivaatamist, sh kolme hiljutist vaatlusuuringut^{2,3,4}. Kaks neist uuringutest, milles kasutati suuresti samu andmekogumeid, viitavad, et epilepsiaga emadel sündinud lastel, kes puutusid üsasiseselt kokku topiramaadiga, võib olla neuroloogiliste arenguhäirete, eelkõige autismispektri häirete, vaimse puude või aktiivsuse- ja tähelepanuhäire risk 2–3 korda suurem kui lastel, kes on sündinud epilepsiaga emadel, kes ei kasutanud epilepsiavastaseid ravimeid. Kolmas uuring ei tõendanud nende tulemuste suuremat riski lastel, kes on sündinud emadel, kellel oli rasedusaegne kokkupuude topiramaadiga, võrreldes lastega, kes on sündinud epilepsiaga naistel, kes ei kasutanud epilepsiavastaseid ravimeid.

Läbivaatmisel kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teadaolevat kaasasündinud väärarendite ja sündimata lapse kasvupeatuse suuremat riski, kui emad kasutavad topiramaati raseduse ajal. Kaasasündinud väärarendid tekivad 4–9 lapsel 100st, kes on sündinud naistel, kes kasutasid raseduse ajal topiramaati, ja 1–3 lapsel 100st, kes sündisid naistel, kes ei kasutanud sellist ravi. Peale selle olid ligikaudu 18 last 100st sündides eeldatust väiksemad ja väiksema sünnikaaluga, kui ema kasutas raseduse ajal topiramaati, võrreldes 5 lapsega 100st, kes olid sündinud epilepsiata ja epilepsiavastaseid ravimeid mittekasutavatel emadel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee konsulteeris läbivaatamise ajal ka eksperdirühma, patsientide esindajate ja spetsialistidega.

Topiramaati turustavad ettevõtted peavad korraldama ravimikasutusülevaatu ning tervishoiutöötajate ja patsientide ülevaatu, et hinnata uute meetmete efektiivsust.

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude vastuvõtmist inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiserühmas võetakse neid meetmeid nüüd kõigis liikmesriikides, kus topiramaati sisaldavatel ravimitel on müügiluba.

Patsientide teave

- Üsasisene kokkupuude topiramaadiga võib põhjustada lastel kaasasündinud väärarendeid ja kokku puutunud vastsündinud võivad sündides olla eeldatust väiksemad ja väiksema sünnikaaluga. Üsasisene kokkupuude topiramaadiga võib suurendada ka ajutalitluse arenguprobleemide, nt autismispektri häirete, intellektipuude või aktiivsuse- ja tähelepanuhäire riski.
- Kui olete rase või võite rasestuda, kehtivad topiramaadi kasutamisele olulised piirangud:
 - te ei tohi kasutada topiramaati migreeni ennetamiseks ega kehakaalu reguleerimiseks, kui olete rase. Kui võite rasestuda, ei tohi te nende seisundite raviks topiramaati kasutada, v.a kui kasutate väga efektiivset rasestumisvastast meetodit.
 - kui teil on epilepsia, ei tohi te topiramaati kasutada, kui olete rase, v.a kui puuduvad muud ravimid, mis võimaldavad epilepsiahooge piisavalt ohjata.
 - kui teil on epilepsia ja te võite rasestuda, ei tohi te topiramaati kasutada, v.a kui kasutate väga efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui kavatsete rasestuda ja topiramaat on ainus ravi,

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), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

mis tagab epilepsiahoogude piisava hallatavuse, pöörduge oma arsti poole, kes annab teile teavet topiramaadi rasedusaegse kasutamise riskide ja rasedusaegsete epilepsiahoogude riskide kohta.

- Kui olete patsient, kes võib rasestuda, annab arst teile teavet, et mõistaksite topiramaadi rasedusaegse kasutamise riske. Seda tehakse enne topiramaadi kasutamise algust ja vähemalt kord aastas ravi ajal.
- Kui võite rasestuda, peate topiramaadi kasutamise ajal alati kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Arutage oma arstiga, mis rasestumisvastane meetod sobib teile topiramaadi kasutamise ajal.
- Kui kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga. Ärge lõpetage efektiivse rasestumisvastase meetodi kasutamist, enne kui olete arutanud ravialternatiive oma arstiga. Kui kasutate topiramaati epilepsia raviks, ärge katkestage ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata, sest see võib kahjustada teid või loodet.
- Öelge kohe oma arstile, kui rasestute või arvate, et võite olla rase.
- Kui teil tekib küsimusi või probleeme, peate neid arutama oma arstiga.

Tervishoiutöötajate teave

- On juba teada, et topiramaat võib rasedusaegsel kasutamisel põhjustada raskeid kaasasündinud väärarendeid ja loote kasvupeetust. Hiljutised andmed viitavad ka neuroloogiliste arenguhäirete võimalikule suurenenud riskile pärast topiramaadi rasedusaegset kasutamist.
- Topiramaat on migreeni ennetamiseks ja kehakaalu vähendamiseks raseduse ajal vastunäidustatud. Topiramaadi kasutamine tuleb lõpetada, kui patsient rasestub või kavatseb rasestuda. Rasestumisvõimelised patsiendid peavad ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast topiramaadiga ravi lõpetamist kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Epilepsia ravis on topiramaat raseduse ajal vastunäidustatud, v.a kui puudub sobiv ravialternatiiv. Topiramaat on vastunäidustatud ka epilepsiaga rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Ainus erand on naised, kellele puudub sobiv ravialternatiiv, kuid kes kavatsevad rasestuda ja keda on täielikult teavitatud topiramaadi rasedusaegse kasutamise riskidest.
- Olenemata näidustusest tohib topiramaati rasestumisvõimelistel naistel kasutada üksnes juhul, kui on täidetud järgmised raseduse ennetamise programmi tingimused:
 - rasedustesti tegemine enne ravi alustamist;
 - nõustamine topiramaatravi riskide ja väga efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadusest kogu ravi vältel;
 - vähemalt kord aastas käimasoleva ravi läbivaatamine ja riskiteadlikkuse vormi täitmine. Et kinnitada asjakohaste meetmete võtmist, kasutavad patsiendid ja ravimi määrajad seda vormi ravi alguses ja iga-aastaselt läbivaatamisel ning kui patsient kavandab rasedust või on rasestunud. Tuleb tagada, et patsient on saanud täieliku teabe riskidest ja võetavatest meetmetest ning mõistab neid.
- Rasestumisvõimeliste patsientide ravi topiramaadiga peab alustama ja jälgima epilepsia või migreeni ravis kogenud arst. Ravi topiramaadi/fentermiiniga peab haldama kehakaalu

reguleerimises kogenud arst. Kaalutleda tuleb alternatiivseid ravivõimalusi ja ravivajadust tuleb koos patsiendiga vähemalt kord aastas uuesti hinnata. Toimuvat ravi tuleb uuesti hinnata, et kinnitada eespool kirjeldatud meetmete võtmist.

Tervishoiutöötajate teatis saadetakse õigeaegselt tervishoiutöötajatele, kes määravad, annustavad või manustavad ravimit. Tervishoiutöötajate teatis avaldatakse EMA veebilehe [asjaomases jaotises](#).

Ravimi lisateave

Topiramaati kasutatakse epilepsiahoogude ennetamiseks ainuravimina või koos muude ravimitega. Ravimit kasutatakse ka migreeni peavalu ennetamiseks ja mõnes ELi riigis koos fikseeritud annuses fentermiiniga kehakaalu vähendamiseks.

Topiramaati turustatakse Euroopa Liidus eri kaubanduslike nimetuste all, sh Topamax, Topimax, Epitamax ja mitu geneerilist ravimit. Mõnes Euroopa Liidu liikmesriigis turustatakse topiramaati kombinatsioonis fentermiiniga ravimina Qsiva.

Menetluse lisateave

Topiramaadi ravimiteabe läbivaatamine algatati Prantsusmaa ravimiameti taotlusel vastavalt [direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31](#). See on seotud ohusignaali läbivaatamisega, mis algas [juulis 2022](#) ja lõppes septembris 2022.

Teabe vaatas läbi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes koostas soovitusel. Et topiramaadi sisaldavatele ravimitele on antud müügiluba riiklikul tasandil, saadeti ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale (CMDh). Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ, mis vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloo riiklike menetluste kaudu.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht võeti vastu konsensuse alusel, rakendavad meetmeid vahetult liikmesriigid, kus neil ravimitel on müügiluba.