

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Topiramaatti kuuluu epilepsialääkkeiden farmakoterapeuttiseen ryhmään (anatomis-terapeuttis-kemiallisen (ATC-) luokituksen koodi N03AX11). Topiramaatti on epilepsialääke (antiepileptic drug, AED), joka salpaa jänniteohjatut natriumkanavat, vähentää membraanin depolarisaatiota amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihapon (AMPA) / glutamaattireseptorien kainaattialatyypin avulla, tehostaa gamma-aminovoihapon (GABA)(A) reseptorin toimintaa ja on karboanhydraasin heikko estäjä. Tarkkaa toimintamekanismia ei tunneta.

Topiramaatti hyväksyttiin ensimmäisen kerran Yhdistyneessä kuningaskunnassa heinäkuussa 1995. Tällä hetkellä topiramaatti yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävinä lääkevalmisteina on hyväksytty kaikissa Euroopan unionin (EU) ja Euroopan talousalueen (ETA) jäsenvaltioissa. Monokomponenttivalmisteena topiramaatin käyttöaiheita ovat migreenikohtausten hoito ja migreenin ehkäisy. Hajautetussa menettelyssä kesäkuussa 2021 (SE/H/1963/001-004/DC) hyväksyttiin Islannissa, Norjassa, Puolassa, Ruotsissa, Suomessa ja Tanskassa kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste, joka sisältää topiramaattia ja fentermiinia lihavuuden ja ylipainon hoitoon tietyin ehdoin.

Topiramaatin teratogeenisuus on osoitettu vakuuttavasti hiirillä, rotilla, kaneilla ja ihmisillä. Ihmisillä topiramaatti läpäisee istukan pitoisuuksilla, joita on napanuorassa ja äidin veressä. Lisäksi tiedetään kliinisten raskauden aikaisten tietojen perusteella, että lapsilla, jotka altistuvat topiramaatille yksilääkehoitona, on kolminkertainen synnynnäisten epämuodostumien riski. Niitä ovat esimerkiksi huuli-suulakihalkio, hypospadia ja pienipäisyys. Tästä on jo maininta valmistetiedoissa. Sellaisten lääkevalmisteiden valmistetietoihin, joissa topiramaatti on ainoa vaikuttava aine, on jo sisällytetty tietoa näistä riskeistä, ja niissä kuvataan useita toimenpiteitä raskaana olevien naisten altistumisen vähentämiseksi. Topiramaatin ja fentermiinin yhdistelmävalmisteesta on valmistetietojen lisäksi saatavilla terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille tarkoitettua perehdytysmateriaalia. Siinä käsitellään vakavan haittavaikutuksen riskiä kohdussa tapahtuvan topiramaattialtistuksen seurauksena sekä toimia riskien minimoimiseksi. Lääkkeiden käytöstä on lisäksi tehty tutkimus, jossa käsitellään riskien minimoitointitoimien tehokkuutta raskauden aikaisen käytön välttämiseksi.

Bjørkin ym. farmakoepidemiologinen tutkimus¹ perustuu vuosina 1996–2017 pohjoismaisista rekistereistä kerättyihin tietoihin. Tutkimus julkaistiin kirjallisuudessa vuonna 2022 sellaisista neurologisista häiriöistä, jotka liittyvät altistumiseen useille epilepsialääkkeille kohdussa. Tutkimukseen osallistui 4,5 miljoonaa äiti-lapsiparia, mukaan lukien lähes 25 000 kohdussa vähintään yhdelle epilepsialääkkeelle altistunutta lasta. Seuranta jatkui, kunnes lapset olivat keskimäärin 8-vuotiaita. Tutkimustulokset viittasivat siihen, että autismikirjon häiriöiden ja kehitysvamman riski on kohonnut lapsilla, joiden äidit ovat käyttäneet topiramaattia raskauden aikana.

Bjørkin ym. (2022) tutkimustulosten perusteella Ranskan lääkkeiden ja terveydenhoitotuotteiden turvallisuudesta vastaava virasto (ANSM) käynnisti kesäkuussa 2022 signaalimenettelyn Euroopan tasolla neurologisten kehityshäiriöiden riskin arvioimiseksi topiramaatille kohdussa altistumisen seurauksena. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) alustavan arvioinnin perusteella mahdollisen neurologisen kehityshäiriön riskin perusteellinen arviointi katsottiin perustelluksi. ANSM käynnisti 22. elokuuta 2022 lääketurvatoimintaa koskevien tietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön ja pyysi PRAC:ia arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutuksen ottaen huomioon sen, että topiramaattia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteen tiedetään sisältävän merkittävän synnynnäisten epämuodostumien riskin raskaana olevilla naisilla ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, kaikissa käyttöaiheissa. PRAC:ia pyydettiin myös antamaan

¹Bjørk 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. Julkaistu verkossa 31. toukokuuta 2022, doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

suosituksen siitä, olisiko näiden valmisteiden myyntiluvat pidettävä voimassa, olisiko niitä muutettava tai olisiko ne keskeytettävä tai peruutettava.

PRAC antoi 31. elokuuta 2023 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) otti huomioon direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tiivistelmä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisestä arvioinnista

PRAC katsoi, että tämän lausuntomenettelyn yhteydessä tarkastellut tiedot eivät kyseenalaista topiramaattia sisältävien valmisteiden tehoa, koska ei ole saatu sellaista uutta tietoa, jonka perusteella lääkevalmisteiden jo osoitettu hyöty hyväksytyissä käyttöaiheissa muuttuisi.

Riskien osalta PRAC arvioi tässä arvioinnissa kaikki toimitetut neurologisia kehityshäiriöitä koskevat tiedot ja myös olennaiset uudet tiedot merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskistä. Näihin tietoihin sisältyivät myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat vastaukset, muu saatava kirjallisuus ja neurologian alan tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän (SAG-N) kuulemisen tulokset.

Neurologisten kehityshäiriöiden osalta komitea tarkasteli kolmea farmakoepidemiologista tutkimusta, jotka ovat keskeisiä tämän potentiaalisen riskin arvioinnille ja joiden tietolähteitä pidettiin hyvinä, tutkimussuunnitelmia tarkoituksenmukaisina ja toteutusta laadukkaana.

Bjørkin ym. (2022) tutkimus tehtiin hyödyntäen viiden Pohjoismaan vakiintuneita kansallisia väestöpohjaisia terveydenhuollon rekistereitä. Maiden terveydenhuoltoympäristöt ja terveystietorakenteet ovat samankaltaisia. Topiramaatin osalta neurologisten kehityshäiriöiden esiintyvyys oli suurempaa epilepsiaa sairastavien äitien lapsilla, jotka olivat altistuneet topiramaatille raskauden aikana, verrattuna epilepsiaa sairastamattomien äitien lapsiin. Käytettävissä olevien tietojen lisätarkastelu osoitti, että huomattava osa neurologisten kehityshäiriöiden esiintyvyyden kasvusta liittyy voimakkaisiin valintamekanismeihin raskaudenaikaisen topiramaatille altistumisen vähäisen osuuden taustalla, vaikka topiramaatin syy-yhteyttä neurologisten kehityshäiriöiden syntyyn pidetään mahdollisena ennen syntymää saadun altistuksen seurauksena. Ei kuitenkaan ollut mahdollista määrittää sen arvioidun suhteellisen riskin osuutta, joka johtuu tosiasiallisesti topiramaatista tai potilaaseen ja/tai sairauteen liittyvistä taustatekijöistä, joten näyttö jää yleisesti ottaen heikoksi.

Dreierin ym. vuonna 2023 tekemässä tutkimuksessa² käytettiin olennaisilta osin samaa tietoaaineistoa kuin Bjørkin ym. vuonna 2022 tekemässä tutkimuksessa, mutta siinä keskityttiin ainoastaan epilepsiaa sairastaviin äiteihin. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriö (ADHD) on yleisempää kohdussa topiramaatille altistuneilla lapsilla verrattuna äiteihin/lapsiin, jotka eivät olleet altistuneet epilepsialäkkeelle. Tässä tutkimuksessa havaittiin myös lisääntyneitä piste-estimaatteja autismikirjon häiriöiden ja kehitysvamman osalta, vaikka ne eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Bjørkin ym. (2022) sekä Dreierin ym. (2023) tutkimukset yhdessä osoittavat, että autismikirjon häiriöiden ja kehitysvamman tai ADHD:n esiintyvyys on kahdesta kolmeen kertaa suurempaa niillä epilepsiaa sairastavien äitien lähes 300 lapsella, jotka ovat altistuneet topiramaatille kohdussa, verrattuna epilepsiaa sairastamattomien äitien lapsiin, jotka eivät altistuneet epilepsialäkkeelle. Bjørkin ym. (2022) tutkimuksen tavoin jää epäselväksi, missä määrin tämä suurempi neurologisten kehityshäiriöiden riski johtuu topiramaatille altistumisesta tai muista riskitekijöistä, jotka ovat yleisiä topiramaatille altistuneilla äideillä. PRAC piti kuitenkin näitä tietoja riittävän vankkoina sisällytettäväksi valmistetietoihin.

²Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al., "Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders", JAMA Neurol. Julkaistu verkossa 17. huhtikuuta 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Julkaistu ePub-muodossa ennen painatusta. PMID: 37067807

Kohorttitutkimus (Hernandez-Diaz et al., 2022³) raskaana olevista naisista ja heidän lapsistaan tehtiin Yhdysvaltojen terveydenhuollon tietokantoihin sisältyvien tietojen pohjalta. Kaikkiaan 2 469 raskauden osalta tiedettiin topiramaattialtistuksesta. Tapauksista 1 030:ssä äiti sairasti epilepsiaa. Tutkimuksessa analysoitiin tietoja myös lamotrigiini- ja valproaattialtistuksista. Lamotrigiini-altistukset ovat erityisen tärkeitä hoitoaihe-sekoittuneisuuden käsittelyssä, koska lamotrigiinia pidetään yleisesti ottaen turvallisena kehittyvälle sikiölle. Nämä analyysit käsittivät 7 130 raskautta, joissa äidit altistuivat lamotrigiinille. Äideistä 3 134:llä oli epilepsia. Valproaatille raskausaikana altistuneiden äitien lapsilla havaittu suurentunut neurologisen kehityshäiriön riski voi tukea analyysijä määrittämisestä osoitetusti kasvaneen neurologisen kehityshäiriön riskin myötä. Valproaatin osalta havaittiin odotettua kasvua neurologisten kehityshäiriöiden riskisuhteessa. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut neurologisten kehityshäiriöiden riskisuhteessa kasvua epilepsiaa sairastavien naisten lapsilla, jotka ovat altistuneet kohdussa topiramaatille tai lamotrigiinille. Tämä tukee sitä, että muut tekijät kuin topiramaattialtistus selittävät ainakin osittain neurologiseen kehitykseen liittyvien tapausten lisääntymistä, kun topiramaatille kohdussa altistuneita lapsia verrataan altistumattomiin lapsiin koko väestössä. PRAC piti tässä arvioinnissa tätä tutkimusta erityisen tärkeänä, koska raskaudenaikaisten topiramaattialtistusten määrä oli suuri, tutkimussuunnitelma oli asianmukainen, lasten kahdeksan vuoden seuranta-aika oli riittävän pitkä, tapausten osuus oli merkittävä ja vinoumien hallintaan oli kiinnitetty asianmukaisesti huomiota.

Yleisesti ottaen voidaan todeta, että vaikka neurologisen kehityshäiriön riskistä ei voitu tehdä vankkaa johtopäätöstä, saatavilla olevien tulosten epäjohdonmukaisuus huomioon ottaen PRAC päätteli, että neurologiset kehityshäiriöt ovat topiramaatin raskauden aikaisen käytön merkittävä potentiaalinen riski ja että tiedot näistä kolmesta havainnointitutkimuksesta tulisi ottaa huomioon kaikkien topiramaattia sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa.

Mitä tulee synnynnäisiin epämuodostumiin ja rajoituksiin sikiön kasvussa, ne ovat topiramaatille kohdussa altistumisen tunnistettuja riskejä ja sisältyvät jo kaikkien topiramaattia sisältävien valmisteiden valmistetietoihin. Tutkimuksista Cohen et al., 2023⁴, ja Hernandez-Diaz, 2017⁵, saatu lisänäyttö vahvistaa edelleen syntyvälle lapselle aiheutuvien vakavien haittavaikutusten riskejä topiramaatin käytön yhteydessä ja antaa lisäselvyyttä riskien suuruudesta. Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että topiramaattia raskauden aikana saaneiden naisten jälkeläisistä 4–9 lapsella sadasta oli synnynnäisiä vikoja. Topiramaattihoitoa ilman olleiden äitien lapsista synnynnäisiä vikoja oli 1–3 lapsella sadasta. Lisäksi sadasta lapsesta noin 18 lapsen syntymäpaino ja -pituus oli alle odotusarvon, kun äidit käyttivät topiramaattia raskauden aikana. Niiden äitien lapsista, joilla ei ollut epilepsiaa ja jotka eivät saaneet epilepsialääkitystä, vastaava määrä oli viisi lasta sadasta. PRAC katsoi, että nämä tulokset on otettava huomioon kaikkien topiramaattia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedoissa.

Näihin riskeihin liittyvien riskinminimointitoimien osalta PRAC vahvisti jo käytössä olevat toimenpiteet ja suositteli vasta-aiheisiin liittyvien toimenpiteiden tiukentamista edelleen. Komitea sopi myös riskejä minimoivien lisätoimien ja työkalujen käyttöön otosta raskaudenehkäisyohjelman muodossa. Selkeyden lisäämiseksi valmistetietoihin tehtiin myös useita muutoksia näiden toimien tarkkaan sanamuotoon.

Näin PRAC vahvisti vasta-aiheisuuden raskauden aikana, kun topiramaattia käytetään migreeninestolääkityksenä tai lihavuuden tai ylipainon hoitoon. Lisäksi kaikissa käyttöaiheissa neuvotaan jo testaamaan mahdollinen raskaus ennen hoidon aloittamista naisilla, jotka voivat tulla

³Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al., Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022): 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

⁴Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al., "Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations", Ann Neurol, 2023, 93:551–562.

⁵Hernandez-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. PMID:28856694

raskaaksi, ja käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää. Mainintoja on esitetty myös siitä, että naisten on oltava täysin perillä topiramaatin käyttöön raskauden aikana liittyvistä riskeistä.

Lisäksi komitea suositteli vasta-aiheisuutta epilepsian käyttöaiheessa. Vaikka neurologian alan tieteellinen neuvoa-antava ryhmä ei pitänyt saatavilla olevaa näyttöä riittävänä tukemaan topiramaatin käytön vasta-aiheisuutta epilepsian hoidossa raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, PRAC katsoi, että vasta-aiheisuus raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä erittäin tehokasta ehkäisyä, on perusteltua, paitsi jos soveltuvaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole. Jälkimmäisen ryhmän osalta PRAC päätti soveltaa poikkeusta naisiin, joilta puuttuu sopiva hoitovaihtoehto ja jotka suunnittelevat raskautta täysin tietoisina topiramaatin käytön riskeistä raskauden aikana. Tämä vastaa neurologian alan tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän kantaa.

Epilepsian käyttöaiheen osalta PRAC vahvisti myös nykyiset neuvot muiden hoitovaihtoehtojen harkitsemisesta naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, ja tiedot raskauteen liittyvistä riskeistä, kun epilepsia ei ole hallinnassa. PRAC vahvisti nykyiset neuvot siitä, että raskautta suunnittelevan naisen on käytävä ennakoivasti lääkärissä, jotta topiramaatilla annettava hoito voidaan arvioida uudelleen ja harkita muita hoitovaihtoehtoja. Lisäksi se vahvisti, että potilaan tulee ilmoittaa lääkärille välittömästi raskaudesta ja että potilaan on päätettävä yhdessä lääkärin kanssa, jatketaanko topiramaattihoitoa raskauden aikana.

Lisäksi PRAC oli yhtä mieltä siitä, että tyttöjen ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, topiramaattihoiton voi aloittaa epilepsian ja migreenin hoitoon perehtynyt lääkäri, joka myös valvoo hoitoa. Kuten neurologian alan tieteellinen neuvoa-antava ryhmä toi esiin, topiramaatti ei ole epileptisten sairauksien ensisijainen lääke eikä ainoa vaihtoehto minkään tietyn oireyhtymän hoitoon. Siksi tytöillä ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja. Topiramaattia ja fentermiiniä sisältävän kiinteäannoksen yhdistelmävalmisteen osalta PRAC vahvisti nykyisen suosituksen siitä, että lihavuuden hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sitä. Kaikissa käyttöaiheissa topiramaattihoiton tarve on arvioitava uudelleen vähintään vuosittain sen varmistamiseksi, että raskauden ehkäisyohjelmaa noudatetaan.

Topiramaatin ja systeemisten hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden välisen mahdollisen kliinisesti merkittävän yhteisvaikutuksen arvioinnin perusteella PRAC suositteli varotoimenä, että systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia kehoitetaan käyttämään myös estemenetelmää tehokkaan ehkäisyn varmistamiseksi. Koska topiramaatin käytön lopettamisen jälkeen on tarpeen odottaa vähintään yksi kuukautiskierto sen varmistamiseksi, että topiramaatti on poistunut riittävästi elimistöstä, komitea suositteli myös, että kaikkien topiramaattia sisältävien valmisteiden valmistetiedot päivitetään siten, että niistä ilmenee tarve jatkaa ehkäisyä vähintään neljän viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Käyttöaiheissa, jotka koskevat topiramaatin käyttöä tytöillä epilepsian hoidossa tai migreenin ennaltaehkäisyssä, on lisäksi korostettava, että lääkemääräyksen antajan on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/huoltajat ymmärtävät, että erikoislääkəriin on otettava yhteyttä, kun kuukautiset alkavat. Potilaalle ja vanhemmille/hoitajille olisi tällöin annettava kattavat tiedot riskeistä, jotka johtuvat topiramaatille altistumisesta kohdussa, ja tarpeesta käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä heti, kun se on ajankohtaista.

Lisäksi komitea katsoi, että on tarpeen ottaa käyttöön riskejä minimoivia lisätoimia ja työkaluja, kuten terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalia oppaan muodossa, mukaan lukien lomake riskitietämyksestä, joka täytetään potilaan kanssa, ja potilaan opas. Näiden toimien tarkoituksena on lisätä terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden tietämystä haittavaikutuksista, joita voi esiintyä kohdussa topiramaatille altistumisen seurauksena. Tarkoituksena on myös tuoda esiin raskauden ehkäisyohjelmiin sisältyviä toimia, joilla pyritään minimoimaan raskaudenaikainen altistuminen topiramaattia sisältävillä lääkkeillä annettavan hoidon aikana.

Komitea suosittelee myös asettamaan ulkopakkauksen sisään tai sen ulkopuoliselle sivulle potilaskortin sekä varoituksen hedelmällisessä iässä oleville naisille siitä, että raskauteen liittyvät riskit on otettava huomioon topiramaatin käytön aikana. PRAC totesi, että neurologian alan tieteellinen neuvoa-antava ryhmä keskusteli varoitusmerkin käytöstä, mutta tästä ei päästy yksimielisyyteen. PRAC katsoi, että visuaalisia symboleja voidaan tulkita eri tavoin eri jäsenvaltioissa. PRAC totesi lisäksi, että kansalliset toimivaltaiset viranomaiset voivat toimivaltansa puitteissa päättää ottaa käyttöön varoitusmerkin kansallisella tasolla, jos tarpeen. Lisäksi todettiin, että kansalliset toimivaltaiset viranomaiset voivat tarvittaessa päättää kansallisella tasolla kehystettyjen varoitusten käytöstä valmistetiedoissa.

Lopuksi komitea katsoi, että topiramaatin monokomponenttivalmisteiden myyntiluvan haltijoita tulisi kehottaa lisäämään lääketurvatoimintaa lääkkeiden käyttöä koskevan tutkimuksen muodossa, jotta voidaan arvioida toteutettujen riskinminimointitoimenpiteiden tehokkuutta keskittyen erityisesti raskaudenehkäisyyden ja topiramaatin määräysmallien tarkempaan määrittelemiseen raskauden ehkäisyyn kohdepopulaatioissa. Lisäksi topiramaattia monokomponenttina sisältävien valmisteiden myyntiluvan haltijoiden olisi tehtävä terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille kyselytutkimuksia, joissa arvioidaan heidän tietämystään ja käyttäytymistään tapauskohtaisesti keskittyen topiramaatin käytön riskeihin raskauden aikana ja toimenpiteisiin, joita on toteutettu raskauden ehkäisemiseksi, sekä opetusmateriaalin vastaanottoon ja käyttöön osana raskaudenehkäisyohjelmaa. Lääkkeiden käyttöä koskeva tutkimussuunnitelma ja kyselytutkimus tulee toimittaa lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle direktiivin 2001/83/EY 107 n artiklan 1 kohdan mukaisesti sovitussa määrärajoissa.

Myös terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tiedotteesta ja viestintäsuunnitelmasta sovittiin, jotta heille voidaan tiedottaa uusista suosituksista ja riskinminimointitoimista, joista on sovittu edellä kuvatulla tavalla.

Kaiken edellä mainitun perusteella komitea katsoi, että topiramaattia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset, sovitut myyntilupia koskevat ehdot täytetään soveltuvin osin ja toteutetaan muut riskinminimointitoimet.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski topiramaattia sisältäviä valmisteita.
- PRAC arvioi kaikki tämän arvioinnin aikana toimitetut tiedot, jotka koskivat neurologisten kehityshäiriöiden riskiä, ja myös uudet keskeiset tiedot tunnetuista merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskistä. Nämä tiedot sisälsivät myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat vastaukset, muun saatavilla olevan kirjallisuuden ja neurologian alan tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän kanssa järjestetyn kuulemisen tulokset.
- PRAC vahvisti tämänhetkisen tiedon siitä, että merkittävät synnynnäiset epämuodostumat ja rajoitukset sikiön kasvussa ovat tunnistettuja riskejä.
- PRAC katsoi, että epilepsiaa sairastavien äitien lapsilla, jotka ovat altistuneet topiramaatille kohdussa, on lisääntynyt neurologisten kehityshäiriöiden, kuten autismikirjon häiriöiden, kehitysvamman tai ADHD:n, riski, verrattuna sellaisiin epilepsiaa sairastavien äitien lapsiin, jotka eivät ole altistuneet epilepsialääkkeille. Lopullisia johtopäätöksiä ei kuitenkaan voitu tehdä tässä vaiheessa, koska epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot asiasta osoittavat, että tulokset ovat epäjohdonmukaisia. Näin ollen neurologisia kehityshäiriöitä on pidettävä mahdollisena riskinä, kun topiramaattia käytetään raskauden aikana.

- Ottaen huomioon mahdollisen neurologisten kehityshäiriöiden uuden riskin yhdessä jo tunnettujen merkittävien synnynnäisten epämuodostumien ja sikiön kasvua koskevien rajoitusten riskin lisäksi, PRAC piti tarpeellisena riskinminimointitoimenpiteitä raskaudenehkäisyohjelman muodossa, jotta voidaan vähentää topiramaatille altistumista kohdussa.

Vaikka PRAC vahvisti topiramaatin vasta-aiheiseksi migreenin ja ylipainon hallinnan raskaana olevilla naisilla ja naisilla, jotka eivät käytä erittäin tehokasta ehkäisyä ja voivat tulla raskaaksi, komitea suositteli vasta-aihetta myös epilepsian käyttöaiheeseen. Epilepsian osalta PRAC oli yhtä mieltä myös siitä, että raskaus on vasta-aihe hoidolle, paitsi jos soveltuvaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole, ja jos naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät käytä erittäin tehokasta ehkäisyä. Viimeksi mainitun ryhmän osalta poikkeus koskee naisia, joille ei ole sopivaa vaihtoehtoa mutta jotka suunnittelevat raskautta ja ovat täysin selvillä topiramaatin käytön riskeistä raskauden aikana.

- PRAC suositteli myös uusia riskinminimointitoimenpiteitä, joita ovat potilaskortti ja koulutusaineisto terveydenhuollon ammattilaisille (mukaan lukien lomake riskitietämyksestä) ja potilaille. Ulkopakkaukseen lisättiin myös varoitus.
- PRAC pyysi, että topiramaattia monokomponenttina sisältävien valmisteiden myyntiluvan haltijat tekisivät myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia, joissa arvioidaan toteutettujen toimien tehoa ja sitä, miten hyvin terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat tuntevat riskit ja minimointitoimet, joita on toteutettu tämän arvioinnin perusteella.

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että topiramaattia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että myyntilupia koskevat sovitut ehdot, valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja että muut edellä kuvatut riskinminimointitoimet toteutetaan.

Näin ollen komitea suositteli, että topiramaattia sisältävien valmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

PRAC hyväksyi myös terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tiedotteen sisällön sekä sen jakelua koskevan viestintäsuunnitelman.

CMDh:n lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Selkeyden vuoksi riskien minimointia koskevat lisätoimenpiteet on lueteltu erikseen riskinhallintasuunnitelmaa koskevan vaatimuksen ehdossa.

Yleiset päätelmät

CMDh katsoo, että topiramaattia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin ja edellä kuvattuihin ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen CMDh suosittelee, että topiramaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.