

Topiramaatti/fentermiini-yhdistelmä: 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**. Pelkästään topiramaattia sisältäviä valmisteita koskeva kirje on jo jaeltu muiden myyntiluvan haltijoiden toimesta. Tämä kirje koskee ainoastaan topiramaatti/fentermiini-yhdistelmävalmistetta.

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.**
- **Topiramaatti/fentermiini-yhdistelmävalmisteiden käyttö painonhallintaan on jo vasta-aiheista raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisyä.**
- **Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, hoidon aloittaa ja valvoo lääkäri, jolla on kokemusta painonhallinnan hoidosta. Hoidon tarvetta pitää arvioida uudelleen vähintään vuosittain.**
- **Systemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia pitää kehottaa mahdollisten yhteisvaikutusten vuoksi käyttämään myös estemenetelmää.**
- **Naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka käyttävät parhaillaan topiramaatti/fentermiini-yhdistelmää, hoito pitää arvioida uudelleen sen varmistamiseksi, että raskaudenehkäisyohjelmaa noudatetaan.**

Taustatietoja turvallisuutta koskevasta huolenaiheesta

Topiramaatti/fentermiini-yhdistelmävalmisteet on tarkoitettu vähäkalorisen ruokavalion ja liikunnan lisänä painon hallintaan aikuispotilaille, joiden painoindeksi (BMI) lähtötilanteessa on

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (lihava) tai
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (ylipainoinen) ja joilla on painoon liittyviä samanaikaisia sairauksia, kuten korkea verenpaine, tyyppi 2 diabetes tai dyslipidemia.

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 gestaatioikäällä 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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi:

- Topiramaatti/fentermiini-hoidon aloittaa ja valvoo lääkäri, jolla on kokemusta painonhallinnan hoidosta.
- Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava.
- Näiden potilasjoukkojen topiramaattihoidon tarvetta pitää arvioida uudelleen vähintään vuosittain.
- Topiramaatti-fentermiini-yhdistelmän käyttö painonhallintaan on vasta-aiheista:
 - raskauden aikana,
 - naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisyä.

- 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. Systeemisiä hormonaalisia raskaudenehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia pitää neuvoa käyttämään myös estemenetelmää.
- Jos nainen suunnittelee raskaaksi tulemista, topiramaatti/fentermiinihoito tulee lopettaa.
- Jos topiramaatti/fentermiini-valmistetta painon hallintaan käyttävä nainen tulee raskaaksi, hoito pitää lopettaa välittömästi. Nainen tulee ohjata lähetteellä erikoislääkärin vastaanotolle raskaudenaikaista tarkkaa seuranta ja neuvontaa varten.

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 topiramaatti/fentermiini-yhdistelmää käyttäviä naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä riskeistä kertova lomake, jota hoitavan lääkärin on käytettävä hoitoa aloitettaessa ja topiramaattihoidon jokaisen vuosittaisen kontrollin yhteydessä
- potilasopas, joka pitää antaa kaikille topiramaatti/fentermiini-yhdistelmää käyttäville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
- potilaskortti (ulkopakkausessa), jotta potilas saa sen jokaisella kerralla, kun hänelle toimitetaan uusi lääkepakkaus.

Kaikkien topiramaatti/fentermiiniä sisältävien lääkevalmisteiden ulkopakkaukseen lisätään teratogeenisestä riskistä 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

Myyntiluvan haltija

VIVUS BV

Lääkevalmisteen nimi

Qsiva

Yhteystiedot

J: +358 800 416 313

@: bvmedaffairs@vivus.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