

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topiramat ratiopharm 25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Topiramat ratiopharm 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
Topiramat ratiopharm 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
Topiramat ratiopharm 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Topiramat ratiopharm 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää 25 mg topiramaattia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 20 mg laktoosimonohydraattia

Topiramat ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää 50 mg topiramaattia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 40 mg laktoosimonohydraattia

Topiramat ratiopharm 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää 100 mg topiramaattia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 80 mg laktoosimonohydraattia

Topiramat ratiopharm 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää 200 mg topiramaattia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 160 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Topiramat ratiopharm 25 mg kalvopäällysteinen tabletti:
Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera ja viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti

Topiramat ratiopharm 50 mg kalvopäällysteinen tabletti:
Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera ja viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti

Topiramat ratiopharm 100 mg kalvopäällysteinen tabletti:
Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera ja viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti

Topiramat ratiopharm 200 mg kalvopäällysteinen tabletti:
Lohenpunainen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsian monoterapia aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) tai ensisijaisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia.

Lisälääkkeeksi aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä), ensisijaisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia tai Lennox-Gastaut'n oireyhtymään liittyviä kohtauksia.

Topiramaatti on tarkoitettu migreenin estohoitoon aikuisille, kun muita mahdollisia hoitovaihtoehtoja on tarkkaan harkittu. Topiramaattia ei ole tarkoitettu akuuttihoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito suositellaan aloitettavaksi pienellä annoksella ja annostus suurennetaan vähitellen tehokkaalle tasolle. Annostus ja annostitraus tapahtuvat kliinisen vasteen perusteella.

Topiramaatin pitoisuutta plasmassa ei tarvitse seurata topiramaattihoidon optimoimiseksi. Joskus harvoin käytettäessä topiramaattia samanaikaisesti fenytoiinin kanssa, voidaan fenytoiinin annosta joutua sovittamaan parhaan mahdollisen hoitotuloksen saavuttamiseksi. Kun fenytoiini- tai karbamatsepiinihoito aloitetaan tai lopetetaan topiramaattilääkehoidon yhteydessä, pitää topiramaattiannosta mahdollisesti muuttaa.

Epilepsialääkitys, mukaan lukien topiramaatti, on lopetettava vähitellen kouristuskohtausten tai niiden esiintymistiheyden lisääntymisen välttämiseksi riippumatta siitä, onko potilaalla esiintynyt aiemmin kohtauksia tai onko hän aiemmin sairastanut epilepsiaa. Kliinisissä tutkimuksissa aikuisten epilepsiapotilaiden vuorokausiannosta pienennettiin 50–100 mg:lla viikon välein ja topiramaattia enintään 100 mg:n vuorokausiannoksina migreenin estohoitoon käyttäneiden annosta pienennettiin 25–50 mg:lla viikon välein. Lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa topiramaatin käyttö lopetettiin vähitellen 2–8 viikon kuluessa.

Epilepsian monoterapia

Yleistä

Kun muu samanaikainen epilepsialääkitys lopetetaan pyrittäessä käyttämään topiramaattia ainoana lääkkeenä, pitäisi ottaa huomioon kohtauskontrolliin mahdollisesti aiheutuvat vaikutukset. Jos potilaan turvallisuus ei vaadi muun samanaikaisen epilepsialääkityksen nopeaa keskeyttämistä, suositellaan asteittaista lopettamista siten, että muun samanaikaisen epilepsialääkityksen annostusta vähennetään noin kolmanneksella joka toinen viikko.

Kun entsyymejä indusoiva lääkitys lopetetaan, topiramaattipitoisuus nousee. Topiramaatin annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos kliininen vaste niin osoittaa.

Aikuiset

Annostus ja annostitraus tapahtuvat kliinisen vasteen perusteella. Annostitraus aloitetaan 25 mg:n annoksella iltaisin viikon ajan. Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan suurentaa yhden tai kahden viikon välein 25–50 mg:lla kahteen annokseen jaettuna. Jos potilas ei siedä titrausohjelmaa, annostusta voidaan nostaa pienempinä annoksina tai annoslisäysten väliä voidaan pidentää.

Alkuvaiheeseen suositeltu topiramaatin tavoiteannos monoterapiassa aikuisille on 100–200 mg vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 500 mg vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna. Jotkut vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavat potilaat ovat sietäneet 1 000 mg:n vuorokausiannoksia topiramaattia monoterapiana. Nämä annossuositukset koskevat kaikkia aikuispotilaita mukaan lukien iäkkäät potilaat, joilla ei ole munuaissairautta.

Pediatriset potilaat (6-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Annostus ja annostitraus tapahtuvat kliinisen vasteen perusteella. 6-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten hoito pitäisi aloittaa 0,5–1 mg/kg annoksella iltaisin ensimmäisen viikon ajan. Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan suurentaa yhden tai kahden viikon välein 0,5–1 mg/kg:lla kahteen annokseen jaettuna. Jos lapsi ei siedä titrausohjelmaa, annostusta voidaan lisätä pienempinä annoksina tai annoslisäysten väliä voidaan pidentää.

Alkuvaiheeseen suositeltu topiramaatin tavoiteannos monoterapiassa vähintään 6-vuotiaille lapsille on 100 mg vuorokaudessa (eli 6–16-vuotiailla lapsilla noin 2,0 mg/kg/vrk) kliinisestä vasteesta riippuen.

Epilepsian lisälääkitys (paikallisalkuiset kohtaukset [sekundaarisesti yleistyvät tai yleistymättömät], ensisijaisesti yleistyvät toonis-klooniset kohtaukset tai Lennox-Gastaut'n oireyhtymään liittyvät kohtaukset)

Aikuiset

Hoito aloitetaan annoksella 25–50 mg iltaisin yhden viikon ajan. Pienempiä aloitusannoksia on raportoitu, mutta niiden käyttöä ei ole systemaattisesti tutkittu. Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan suurentaa yhden tai kahden viikon välein 25–50 mg:lla kahteen annokseen jaettuna. Osalla potilaista saavutetaan hyvä kohtausten kontrolli kerran päivässä tapahtuvalla lääkkeenotolla.

Kliinisissä tutkimuksissa lisälääkityksenä annettu 200 mg:n annos oli pienin tehokas annos. Tavallinen vuorokausiannos on 200–400 mg kahteen annokseen jaettuna.

Nämä annossuosituksot koskevat kaikkia aikuispotilaita mukaan lukien iäkkäät potilaat, joilla ei ole munuaissairautta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Kun topiramaattia käytetään lisälääkityksenä, suositeltu kokonaisvuorokausiannos on noin 5–9 mg/kg kahteen annokseen jaettuna. Annostitraus aloitetaan 25 mg:n annoksella (tai pienemmällä 1–3 mg/kg annostukseen perustuvalla vuorokausiannoksella) iltaisin ensimmäisen viikon ajan. Tämän jälkeen vuorokausiannosta suurennetaan yhden tai kahden viikon välein 1–3 mg/kg:n lisäyksinä (kahteen annokseen jaettuna) parhaan kliinisen vasteen saavuttamiseksi.

Jopa 30 mg/kg:n vuorokausiannoksia on tutkittu ja niitä siedettiin yleensä hyvin.

Migreeni

Aikuiset

Topiramaatin suositeltu kokonaisvuorokausiannos migreenin estohoidossa on 100 mg kahteen annokseen jaettuna. Annostitraus aloitetaan annoksella 25 mg iltaisin yhden viikon ajan. Sen jälkeen vuorokausiannosta suurennetaan 25 mg:n lisäyksinä viikon välein. Jos potilas ei siedä titrausohjelmaa, annosmuutosten väliä voidaan pidentää.

Osa potilaista voi hyötyä 50 mg:n kokonaisvuorokausiannoksesta. Potilaat ovat saaneet jopa 200 mg:n vuorokausiannoksia. Jotkut potilaat voivat hyötyä tämän suuruudesta annoksesta, mutta suurentuneen haittavaikutusten esiintymistiheyden vuoksi varovaisuutta on kuitenkin noudatettava.

Pediatriset potilaat

Topiramaatin käyttöä migreenin hoitoon tai estohoitoon lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Erityisiä potilasryhmiä koskevat topiramaatin yleiset annossuositukset

Munuaisten vajaatoiminta

Topiramaattia pitää käyttää varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min), koska heillä topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma on heikentynyt. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, vakaan tilan saavuttaminen kullakin annoksella voi kestää pidempään. Annokseksi suositellaan puolta tavanomaisesta aloitus- ja ylläpitoannoksesta (ks. kohta 5.2).

Koska topiramaatti eliminoituu plasmasta hemodialysissä, on loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille hemodialysin yhteydessä annettava topiramaattia lisäannos, joka on noin puolet vuorokausiannoksesta. Lisäannoksesta puolet annetaan ennen dialyysia ja toinen puoli dialyysin jälkeen. Lisäannoksen suuruus voi vaihdella käytetystä dialyysivälineistöstä riippuen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Topiramaattia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska heillä topiramaatin puhdistuma on heikentynyt.

Iäkkäät potilaat

Annosmuutokset eivät ole tarpeen iäkkäille potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali.

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteisten tablettien jakamista tai murskaamista ei suositella.

Topiramat ratiopharm -tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Migreenin estohoito raskauden aikana ja hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, elleivät he käytä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaan tila edellyttää topiramaattihoidon nopeaa keskeyttämistä, suositellaan potilaan asianmukaista seurantaa (ks. kohta 4.2).

Kuten muidenkin epilepsialääkkeiden käytön yhteydessä, topiramaattihoidon aikana joidenkin potilaiden kohtaustiheys saattaa kasvaa tai heille saattaa ilmaantua uudentyyppisiä kohtauksia. Nämä ilmiöt saattavat johtua lääkkeen yliannostuksesta, samanaikaisesti käytettyjen epilepsialääkkeiden pienentyneestä pitoisuudesta plasmassa, taudin etenemisestä tai lääkkeen paradoksaalisesta vaikutuksesta.

Topiramaattihoidon aikana hyvästä nestetasapainosta huolehtiminen on erittäin tärkeää. Hyvän nestetasapainon avulla voidaan vähentää munuaiskivitaudin vaaraa (ks. seuraavassa). Riittävä nesteytys ennen liikuntaa tai korkeille lämpötiloille altistumista sekä niiden aikana voi vähentää lämpöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Oligohidroosi

Oligohidroosia (hikoilun vähenemistä) on raportoitu esiintyneen topiramaatin käytön yhteydessä. Hikoilun vähenemistä ja hypertermiaa (ruumiinlämmön nousua) voi ilmetä erityisesti pienillä lapsilla, jotka altistuvat korkeille ympäristön lämpötiloille.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskaana olevalle naiselle annettu topiramaatti voi vahingoittaa sikiötä ja hidastaa sikiön kasvua (pienikokoisuus raskauden keston nähden ja alhainen syntymäpaino). Pohjois-Amerikan epilepsialääkkeitä koskevan raskausrekisterin (North American Antiepileptic Drug, NAAED) aineisto osoitti merkittävimpien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden olevan noin kolminkertainen topiramaattimonoterapiaryhmällä (4,3 %) verrattuna ilman epilepsialääkitystä olleeseen verrokkiryhmään (1,4 %). Lisäksi muista tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että epilepsialääkkeiden yhdistelmäkäyttöön liittyy monoterapiaan verrattuna suurempi teratogeenisten vaikutusten riski.

Ennen kuin nainen, joka voi tulla raskaaksi, aloittaa topiramaattihoidon, hänelle on tehtävä raskaustesti ja häntä on kehoitettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.5). Potilaalle on kerrottava tarkoin raskauden aikaiseen topiramaattihoitoon liittyvistä riskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Mielialahäiriöt ja masennus

Mielialahäiriöiden ja masennuksen ilmaantuvuuden on havaittu lisääntyneen topiramaattihoidon aikana.

Itsemurha ja itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeitä useisiin eri käyttöaiheisiin saaneilla potilailla on raportoitu itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Epilepsialääkkeillä tehtyjen satunnaistettujen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten meta-analyysissä havaittiin itsemurha-ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen riskin hieman suurentuneen. Tämän riskin mekanismia ei tunneta ja saatavilla olevan tiedon perusteella ei voida sulkea pois suurentunutta riskiä topiramaatin käyttäjillä.

Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa itsemurhalitännäisiä haittavaikutuksia (itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys, itsemurha) esiintyi 0,5 %:lla topiramaattia saaneista potilaista (46 potilaalla 8 652 hoidetusta potilaasta) ja ilmaantuvuus oli lähes kolminkertainen verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (0,2 %; 8 potilaalla 4 045 hoidetusta potilaasta).

Siksi potilaita pitää seurata mahdollisten itsemurha-ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen havaitsemiseksi ja tarkoituksenmukaista hoitoa pitää harkita. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) pitää neuvoa hakemaan lääkärin apua, jos itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ilmenee.

Munuaiskivitauti

Joillakin potilailla, ja erityisesti niillä, joilla on alttius munuaiskivitautiin, saattaa olla suurentunut munuaiskivien muodostumisen sekä siihen liittyvien oireiden ja merkkien, kuten munuaiskoliikin, munuaiskivun tai kylkikivun esiintymisen riski.

Munuaiskivien muodostumisen riskitekijöitä ovat aiempi munuaiskivien muodostuminen, suvussa esiintyvät munuaiskivet ja hyperkalsiuria. Mikään näistä tekijöistä ei varmuudella ennusta munuaiskivien muodostumista topiramaattihoidossa. Munuaiskivien muodostumisen riski saattaa lisäksi olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät muita munuaiskivien muodostumiselle altistavia lääkkeitä.

Munuaisten vajaatoiminta

Topiramaattia pitää käyttää varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min), koska heillä topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma on heikentynyt. Tarkat annosteluohjeet potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ovat kohdassa 4.2.

Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta pitää noudattaa topiramaatin käytössä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, koska topiramaatin puhdistuma saattaa olla heikentynyt.

Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Oireyhtymää, johon kuuluvat akuutti myopia ja siihen liittyvä sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma, on raportoitu esiintyneen topiramaattihoitoa saaneilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla myopia, etukammion madaltuminen, silmän verekyys (punoitus) ja kohonnut silmänsisäinen paine. Mydriaasia saattaa esiintyä. Tähän oireyhtymään saattaa liittyä suprasiliaarinen nestekertymä, mikä johtaa linsin ja iiriksen anterioriseen siirtymään

sekundaarisen ahdaskulmaglaukooman yhteydessä. Oireet ilmenevät yleensä yhden kuukauden kuluessa topiramaattihoidon aloittamisesta. Toisin kuin primaarista ahdaskulmaglaukoomaa, joka on harvinainen alle 40-vuotiailla, topiramaattihoidon liittyvää sekundaarista ahdaskulmaglaukoomaa on raportoitu esiintyneen sekä lapsi- että aikuispotilailla. Hoitona on topiramaattilääkityksen keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaiset toimenpiteet silmänpaineen alentamiseksi. Nämä toimenpiteet johtavat yleensä silmänsisäisen paineen alenemiseen.

Mistä tahansa syystä johtuva kohonnut silmänpaine voi hoitamattomana johtaa vakaviin jälkiseurauksiin, mukaan lukien pysyvä näönmenetys.

Topiramaattihoidon asianmukaisuutta potilaalle, jolla on aiemmin esiintynyt silmänsairauksia, pitää harkita.

Näkökenttäpuutokset

Topiramaattia käyttäneillä potilailla on raportoitu kohonneeseen silmänpaineeseen liittymättömiä näkökenttäpuutoksia. Kliinisisä tutkimuksissa suurin osa näistä tapahtumista korjautui topiramaatin käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalle ilmaantuu näkökenttäpuutos milloin tahansa topiramaattihoidon aikana, lääkkeen käytön lopettamista pitää harkita.

Metabolinen asidoosi

Topiramaattihoidon voi liittyä hyperkloreemista, ei anionivajeesta johtuvaa metabolista asidoosia (seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen normaalin viiterajan alapuolelle, kun respiratorista alkaloosia ei esiinny). Seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen johtuu topiramaatin munuaisten hiilihappoanhydraasia estävästä vaikutuksesta.

Yleensä bikarbonaattitaso laskee tapahtuu hoidon alkuvaiheessa, vaikka sitä voikin tapahtua milloin tahansa hoidon aikana. Tällaiset pitoisuuden pienenemiset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia (pitoisuus pienenee aikuisilla keskimäärin 4 mmol/l annostuksella 100 mg/vrk tai enemmän ja lapsipotilailla annostuksella noin 6 mg/kg/vrk).

Harvinaisissa tapauksissa potilailla on esiintynyt pitoisuuden pienenemistä alle arvon 10 mmol/l. Asidoosille altistavat sairaudet tai hoidot (kuten munuaissairaus, vaikeat hengityselinsairaudet, epileptinen sarjakohtaus, ripuli, leikkaus, ketogeeninen ruokavalio tai tietyt lääkkeet) voivat voimistaa topiramaatin bikarbonaattia vähentävää vaikutusta.

Krooninen metabolinen asidoosi lisää munuaiskivien muodostumisen riskiä ja voi johtaa osteopeniaan.

Lapsipotilailla krooninen metabolinen asidoosi voi hidastaa kasvua. Topiramaatin vaikutusta luustoon ei ole selvitetty systemaattisesti lapsi- eikä aikuispotilailla.

Perussairauksista riippuen topiramaattihoidon aikana suositellaan asianmukaista seuranta, kuten seerumin bikarbonaattipitoisuuden mittausta. Jos metaboliiseen asidoosiin viittaavia merkkejä tai oireita ilmenee (esim. Kussmaulin hengitys, hengenahdistus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, voimakas väsymys, takykardia tai rytmihäiriöt), suositellaan seerumin bikarbonaattipitoisuuden tarkastamista. Jos potilaalle kehittyy metabolinen asidoosi eikä se korjaannu, pitää harkita topiramaattiannostuksen pienentämistä tai lääkkityksen lopettamista (annostusta vähitellen pienentämällä).

Varovaisuutta pitää noudattaa topiramaatin käytössä potilaille, joilla on sairauksia tai hoitoja, jotka voivat lisätä metabolisen asidoosin riskiä.

Kognitiivisten toimintojen heikentyminen

Kognitiivisten toimintojen heikentyminen epilepsian yhteydessä johtuu useista eri tekijöistä. Se voi aiheutua sairauden taustalla olevasta syystä, epilepsiasta tai epilepsialääkityksestä. Kirjallisuudessa on raportoitu annoksen pienentämistä tai lääkehoidon lopettamista vaatineita kognitiivisia ongelmia topiramaattihoidon saaneilla aikuisilla. Kognitiivisia toimintoja koskevia tutkimuksia topiramaattihoidon saavilla lapsilla ei ole vielä riittävästi, joten topiramaatin vaikutuksia tässä suhteessa on vielä seurattava.

Hyperammonemia ja enkefalopatia

Topiramaattihoidon yhteydessä on raportoitu hyperammonemiaa, johon on saattanut liittyä enkefalopatiaa (ks. kohta 4.8). Topiramaattiin liittyvän hyperammonemian riski vaikuttaa olevan annosriippuvainen. Hyperammonemiaa on raportoitu yleisemmin, kun topiramaattia on käytetty samanaikaisesti valproaatin kanssa (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalle kehittyy selittämätöntä letargiaa tai mielentilan muutoksia topiramaattimonoterapiaan tai -liitännäishoitoon liittyen, hyperammoneemisen enkefalopatian mahdollisuus suositellaan ottamaan huomioon ja määrittämään ammoniakkipitoisuus.

Ravintolisä

Joidenkin potilaiden paino voi pudota topiramaattihoidon aikana. Topiramaattia saavien potilaiden painonkehitystä pitäisi seurata mahdollisen painon laskun havaitsemiseksi. Ravintolisää tai ruokailun lisäämistä voidaan harkita, jos potilaan paino laskee Topiramatin ratiopharm -hoidon aikana.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Topiramatin ratiopharmin vaikutus muihin epilepsialääkkeisiin

Topiramaatti ei vaikuta samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden (fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, primidoni) vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa. Yksittäisillä potilailla topiramaatin lisääminen fenytoiinihoitoon voi kuitenkin nostaa plasman fenytoiinipitoisuuksia. Tämä voi johtua tietyn entsyymin (CYP2C19) polymorfisen isoformin estymisestä. Siksi fenytoiinia saavien potilaiden fenytoiinipitoisuuksia on seurattava, jos heillä ilmenee toksisuuteen viittaavia kliinisiä oireita tai merkkejä.

Epilepsiapotilailla tehty farmakokineettinen yhteisvaikutustutkimus osoitti, että topiramaatin lisääminen lamotrigiinihoitoon ei vaikuttanut lamotrigiinin vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa topiramaattiannostuksella 100–400 mg/vrk. Myöskään topiramaatin vakaan tilan pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia lamotrigiinihoidon aikana eikä sen lopettamisen jälkeen (keskimääräinen lamotrigiiniannos 327 mg/vrk).

Topiramaatti estää CYP2C19-entsyymiä ja voi vaikuttaa muiden tämän entsyymin kautta metaboloituvien aineiden pitoisuuksiin (esim. diatsepaami, imipramiini, moklobemidi, proguaaniili, omepratsoli).

Muiden epilepsialääkkeiden vaikutus Topiramatin ratiopharmiin

Fenytoiini ja karbamatsepiini alentavat plasman topiramaattipitoisuutta. Kun fenytoiini- tai karbamatsepiinihoitoa aloitetaan tai lopetetaan topiramaattihoidon aikana, pitää topiramaattiannos mahdollisesti sovittaa kliinisen vasteen mukaisesti. Valproaattihoidon aloittaminen tai lopettaminen ei muuta plasman topiramaattipitoisuutta kliinisesti merkittävästi eikä topiramaattiannoksen sovittaminen ole tarpeen. Nämä yhteisvaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Samanaikaisesti annettu epilepsialääke	Epilepsialääkkeen pitoisuus	Topiramatin pitoisuus
Fenytoiini	↔**	↓
Karbamatsepiini	↔	↓
Valproaatti	↔	↔

Lamotrigiini	↔	↔
Fenobarbitaali	↔	ET
Primidoni	↔	ET

↔ = ei vaikutusta pitoisuuteen plasmassa ($\leq 15\%$ muutos)

** = pitoisuus plasmassa nousee yksittäisellä potilaalla

↓ = pitoisuus plasmassa laskee

ET = ei tutkittu

Muut lääkeaineinteraktiot

Digoksiini

Kerta-annostutkimuksessa seerumin digoksiinin AUC-arvo pieneni 12 %, kun digoksiinia käytettiin samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Havaitun muutoksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kun topiramaattihoito aloitetaan tai lopetetaan digoksiinihoidon aikana, on syytä kiinnittää tarkoin huomiota potilaan digoksiiniarvojen rutiiniluonteiseen seurantaan.

Keskushermostoa lamaavat aineet

Topiramaatin samanaikaista käyttöä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Topiramaatin samanaikaista käyttöä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa ei suositella.

Mäkikuisma (Hypericum perforatum)

Topiramaatin ja mäkikuisman samanaikaiseen käyttöön voi liittyä plasman topiramaattipitoisuuden pienentymisriski, mistä saattaa seurata tehon menetys. Tätä mahdollista yhteisvaikutusta arvioivia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ainoana lääkityksenä 50–200 mg:n vuorokausiannoksina annettu topiramaatti ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi keskimääräiseen altistukseen (AUC) yhdistelmäehkäisytabletin (1 mg noretisteronia ja 35 µg etinyyliestradiolia) kummallekaan ainesosalle. Toisessa tutkimuksessa altistus etinyyliestradiolille väheni tilastollisesti merkitsevästi. Topiramatin ratiopharm -annoksella 200 mg/vrk muutos oli 18 %, annoksella 400 mg/vrk 21 % ja annoksella 800 mg/vrk 30 %, kun Topiramatin ratiopharmia annettiin lisälääkityksenä valproaattia käyttäville epilepsiapotilaille. Kummassakaan tutkimuksessa topiramaatti (annoksella 50–200 mg/vrk terveillä vapaaehtoisilla ja 200–800 mg/vrk epilepsiapotilailla) ei merkittävästi vaikuttanut altistukseen noretisteronille. Vaikka tutkimuksissa havaittiin annosriippuvainen väheneminen altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 200–800 mg/vrk (epilepsiapotilailla), ei merkittävää annosriippuvaista muutosta havaittu altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 50–200 mg/vrk (terveillä vapaaehtoisilla). Havaittujen muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Ehkäisytehon heikkenemisen ja läpäisyvuotojen lisääntymisen mahdollisuus pitäisi ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan mahdollisista kuukautisvuodossa tapahtuvista muutoksista. Ehkäisyteho voi heiketä, vaikkei läpäisyvuotoja esiintyisikään.

Litium

Terveillä vapaaehtoisilla havaittiin litiumin systeemisen altistuksen vähenemistä (AUC-arvo pieneni 18 %), kun litiumia käytettiin samanaikaisesti 200 mg:n vuorokausiannoksina annetun topiramaatin kanssa. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien elimistössä litiumin farmakokinetiikka ei muuttunut 200 mg:n vuorokausiannoksina annetun topiramaattihoitoon aikana, mutta systeemisen altistuksen havaittiin lisääntyneen (AUC-arvo suureni 26 %) annettaessa topiramaattia enintään 600 mg:n vuorokausiannoksina. Litiumipitoisuuksia on seurattava, kun litiumia annetaan samanaikaisesti topiramaatin kanssa.

Risperidoni

Terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla toistuvilla annoksilla tehdyissä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa tulokset olivat samanlaiset. Annettaessa risperidonia samanaikaisesti topiramaatin kanssa suurenevat 100, 250 ja 400 mg:n vuorokausiannoksina risperidonin systeeminen altistus (annoksilla 1–6 mg/vrk) väheni (vakaan tilan AUC väheni 16 % annoksella

250 mg/vrk ja 33 % annoksella 400 mg/vrk). Koko vaikuttavan osuuden osalta erot AUC-arvoissa pelkän risperidoninlääkityksen ja risperidonin ja topiramaatin yhdistelmähoidon välillä eivät olleet tilastollisesti merkitsevät. Koko vaikuttavan osuuden (risperidoni ja 9-hydroksirisperidoni) farmakokinetiikassa havaittiin hyvin vähäisiä muutoksia, ja 9-hydroksirisperidonin osalta ei havaittu muutoksia lainkaan. Risperidonin koko vaikuttavan osuuden tai topiramaatin systeemisessä altistuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Kun topiramaatti lisättiin aiemmin aloitettuun risperidonihoidon (1–6 mg/vrk), haittavaikutuksia ilmoitettiin useammin (90 %:lla potilaista) kuin ennen topiramaatin (250–400 mg/vrk) annon aloittamista (54 %:lla potilaista). Kun topiramaatti lisättiin risperidonihoidon, yleisimmän ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus (27 % topiramaatin ja risperidonin yhdistelmällä ja 12 % pelkällä risperidonilla), tuntoharhat (22 % ja 0 %) ja pahoinvointi (18 % ja 9 %).

Hydroklooritiatsidi

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin hydroklooritiatsidin (25 mg 24 tunnin välein) ja topiramaatin (96 mg 12 tunnin välein) vakaan tilan farmakokinetiikkaa, kun niitä annettiin yksin ja samanaikaisesti. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että topiramaatin C_{max} kasvoi 27 % ja AUC 29 % kun hydroklooritiatsidi lisättiin topiramaattilääkitykseen. Tämän muutoksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Hydroklooritiatsidin lisääminen topiramaattilääkitykseen saattaa edellyttää topiramaattiannostuksen muuttamista.

Topiramaatin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi hydroklooritiatsidin vakaan tilan farmakokinetiikkaan. Kliiniset laboratoriotulokset osoittivat seerumin kaliumpitoisuuden pienenevän topiramaatin tai hydroklooritiatsidin annon jälkeen, ja pitoisuus pieneni enemmän silloin, kun hydroklooritiatsidi ja topiramaatti annettiin yhdessä.

Metformiini

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin metformiinin ja topiramaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaa plasmassa, kun metformiinia annettiin yksin ja kun metformiinia ja topiramaattia annettiin samanaikaisesti. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että metformiinin keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) nousi 18 % ja keskimääräinen AUC_{0-12h} suureni 25 %, kun taas keskimääräinen puhdistuma/hyötyosuus (CL/F) -arvo pieneni 20 %, kun metformiini annettiin samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Topiramaatti ei vaikuttanut metformiinin huippupitoisuuden saavuttamisaikaan (t_{max}). Metformiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin kohdistuvien topiramaatin vaikutusten kliininen merkitys ei ole selvä. Suun kautta otetun topiramaatin puhdistuma näyttää pienenevän, kun topiramaattia annetaan samanaikaisesti metformiinin kanssa. Puhdistuman muutoksen suuruutta ei tiedetä. Topiramaatin farmakokineettisiin ominaisuuksiin kohdistuvien metformiinin vaikutusten kliininen merkitys ei ole selvä.

Kun topiramaattihoito aloitetaan tai lopetetaan metformiinihoidon aikana, potilaiden rutiiniluonteiseen seurantaan on syytä kiinnittää tarkoin huomiota, jotta heidän diabeteksensa saadaan pidetyksi asianmukaisesti hallinnassa.

Pioglitatsoni

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin topiramaatin ja pioglitatsonin vakaan tilan farmakokinetiikkaa, kun niitä annettiin yksin ja samanaikaisesti. Topiramaatti vähensi pioglitatsonialtistusta ($AUC_{\tau,ss}$) 15 %:lla mutta ei vaikuttanut pioglitatsonin keskimääräiseen huippupitoisuuteen ($C_{max,ss}$). Tämä löydös ei ole tilastollisesti merkitsevää. Lisäksi havaittiin, että aktiivisen hydroksimetaboliitin keskimääräinen huippupitoisuus ($C_{max,ss}$) laski 13 % ja altistus ($AUC_{\tau,ss}$) 16 %, ja aktiivisen ketometaboliitin keskimääräinen huippupitoisuus ($C_{max,ss}$) ja altistus ($AUC_{\tau,ss}$) laskivat 60 %. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kun topiramaatti lisätään pioglitatsonihoidon tai pioglitatsoni lisätään topiramaattihoitoon, potilaiden rutiiniluonteiseen seurantaan on syytä kiinnittää tarkoin huomiota, jotta heidän diabeteksensa saadaan pidetyksi asianmukaisesti hallinnassa.

Glibenklamidi

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin glibenklamidin (5 mg/vrk) vakaan tilan farmakokinetiikkaa, kun sitä annettiin yksin ja samanaikaisesti topiramaatin (150 mg/vrk) kanssa. Glibenklamidialtistus (AUC_{24}) väheni 25 %:lla, kun glibenklamidia annettiin samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Myös systeeminen altistus aktiiviselle metaboliitille 4-trans-hydroksiglibenklamidille (M1) väheni 13 % ja aktiiviselle metaboliitille 3-cishydroksiglibenklamidille (M2) 15 %. Samanaikainen glibenklamidin anto ei vaikuttanut topiramaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Kun topiramaatti lisätään glibenklamidihoitoon tai glibenklamidi lisätään topiramaattihoitoon, potilaiden rutiiniluonteiseen seurantaan on syytä kiinnittää tarkoin huomiota, jotta heidän diabeteksensa saadaan pidetyksi asianmukaisesti hallinnassa.

Muut yhteisvaikutukset

Munuaiskivitaudille altistavat lääkkeet

Kun topiramaattia käytetään samanaikaisesti muiden munuaiskivitaudille altistavien lääkkeiden kanssa, munuaiskivitaudin riski kasvaa. Topiramaattihoidon aikana pitää välttää tällaisten lääkkeiden käyttöä, koska ne voivat edistää munuaiskivien muodostumiselle suotuisan fysiologisen ympäristön kehittymistä.

Valproaatti

Topiramaatin ja valproaatin samanaikaiseen käytön yhteydessä on esiintynyt hyperammonemiaa, johon on voinut liittyä enkefalopatiaa potilailla, jotka sietivät kumpaakin lääkettä, kun niitä annettiin yksin. Useimmissa tapauksissa oireet ja merkit lievenivät jommankumman lääkkeen annon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8). Tämä haittavaikutus ei johdu farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta. Topiramaatin ja valproaatin yhteiskäyttöön on raportoitu liittyneen hypotermiaa, joksi on määritelty kehon ydinlämpötilan tahaton lasku $< 35^{\circ}\text{C}$:een, mihin on saattanut liittyä hyperammonemiaa. Tämä haittavaikutus saattaa ilmaantua sekä topiramaattia että valproaattia käyttävälle potilaalle topiramaattihoidon aloittamisen tai topiramaatin vuorokausiannoksen suurentamisen jälkeen.

Muut farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu topiramaatin ja muiden lääkkeiden välisiä mahdollisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Yhtenveto yhteisvaikutusten aiheuttamista muutoksista huippupitoisuudessa (C_{\max}) tai altistuksessa (AUC) on esitetty seuraavassa. Taulukon toisen sarakkeen tiedot (samanaikaisen lääkityksen pitoisuus) kuvaavat ensimmäisessä sarakkeessa mainitun lääkkeen pitoisuuden muutosta, kun topiramaatti lisätään potilaan lääkitykseen. Kolmannen sarakkeen (topiramaatin pitoisuus) tiedot kuvaavat sitä, miten ensimmäisessä sarakkeessa mainitun lääkkeen lisäys potilaan lääkitykseen muuttaa topiramaatin pitoisuutta.

Yhtenveto muiden kliinisten farmakokineettisten lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimusten tuloksista

Samanaikainen lääkitys	Samanaikaisen lääkityksen pitoisuus^a	Topiramaatin pitoisuus^a
Amitriptyliini	↔ nortriptyliinimetaboliitin C_{\max} ja AUC suurenevät 20 %	ET
Dihydroergotamiini (suun kautta ja ihon alle)	↔	↔
Haloperidoli	↔ pelkistyneen metaboliitin AUC suureni 31 %	ET
Propranololi	↔ 4-OH propranololin C_{\max} suureni 17 % (50 mg topiramaattia 12 tunnin välein)	C_{\max} suureni 9 % (40 mg propranololia 12 tunnin välein) ja 16 % (80 mg propranololia 12 tunnin välein, AUC suureni 9 % (40 mg propranololia 12 tunnin välein) ja 17 % (80 mg propranololia 12 tunnin välein)
Sumatriptaani (suun kautta ja ihon alle)	↔	ET
Pitsotifeeni	↔	↔
Diltiatseemi	Diltiatseemin AUC pieneni 25 % ja DEA:n* AUC pieneni 18 %, DEM:n* AUC:ssa ei muutosta ↔	AUC suureni 20 %
Venlafaksiini	↔	↔
Flunaritsiini	AUC suureni 16 % (50 mg topiramaattia 12 tunnin välein) ^b	↔

^a%-määrä kuvaa muutosta hoidon keskimääräisessä C_{\max} – tai AUC-arvossa monoterapian suhteen

↔ = Ei vaikutusta kanta-aineen C_{\max} – ja AUC-arvoon ($\leq 15\%$ muutos)

ET = Ei tutkittu

*DEA = desasetyylidiltiatseemi, DEM = N-desmetyylidiltiatseemi

^b Flunaritsiinin AUC suureni 14 % potilailla, jotka saivat flunaritsiinia yksin. Altistuksen suureneminen voi johtua vakaan tilan saavuttamisen aikana tapahtuvasta akkumulaatiosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvä riski

Erikoislääkärin on neuvottava naisia, jotka voivat tulla raskaaksi. Epilepsialääkityksen tarve pitää tarkistaa, jos nainen suunnittelee raskautta. Epilepsiaan hoitoa saavien naisten epilepsialääkityksen äkillistä lopettamista pitää välttää, koska se saattaa altistaa kohtauksille, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä naiselle että sikiölle.

Hoidossa pitää aina, kun mahdollista, käyttää mieluiten monoterapiaa, koska useiden epilepsialääkkeiden käyttöön voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan.

Topiramaattiin liittyvä riski

Topiramaatti oli teratogeeninen hiirillä, rotilla ja kaniineilla (ks. kohta 5.3). Rotilla topiramaatti läpäisee istukan.

Ihmisillä topiramaatti läpäisee istukan, ja napanuorassa ja äidin veressä on raportoitu samankaltaisia pitoisuuksia.

Raskausrekistereistä saadut kliiniset tiedot osoittavat, että topiramaattimonoterapialle altistuneilla vastasyntyneillä on

- Suurentunut synnynnäisten epämuodostumien riski, etenkin huuli-suulakiha-alkion, hypospadian ja useiden muiden elinjärjestelmien poikkeavuuksien esiintyvyydelle, ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen altistumisen jälkeen. Pohjois-Amerikan epilepsialääkkeitä koskevan raskausrekisterin (North American Antiepileptic Drug, NAAED) aineisto osoitti merkittävimpien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden olevan kolminkertainen topiramaattimonoterapiaryhmällä (4,3 %) ilman epilepsialääkitystä olleeseen verrokkiryhmään (1,4 %) nähden. Lisäksi muista tutkimuksista saadut tiedot osoittivat, että epilepsialääkkeiden yhdistelmäkäyttöön liittyy monoterapiaan verrattuna suurempi teratogeenisten vaikutusten riski. Riskin on raportoitu olevan annosriippuvainen; vaikutuksia havaittiin kaikilla annoksilla. Jos topiramaattihoitoa saavan naisen lapsella on jokin synnynnäinen epämuodostuma, epämuodostumien riski vaikuttaa olevan seuraavien topiramaatille altistuneiden raskauksien yhteydessä suurempi.
- Yleisemmin alhainen syntymäpaino (< 2500 grammaa) verrokkiryhmään verrattuna.
- Yleisemmin pienikokoisuutta raskauden keston nähden (pienikokoisuudeksi raskauden keston nähden määritellään sukupuolen mukaan ositettu syntymäpaino, joka on alle gestaatioiällä korjatun 10. Persentiilin). Pienikokoisuudesta raskauden keston nähden aiheutuneita pitkäaikaisseurauksia ei pystytty selvittämään.

Epilepsia

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan harkitsemaan muita hoitovaihtoehtoja. Jos nainen, joka voi tulla raskaaksi, käyttää topiramaattia, hänen on suositeltavaa käyttää erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.5). Naiselle pitää myös kertoa tarkoin epilepsian huonosta hoitotasapainosta raskaudelle aiheutuvat tunnetut riskit sekä lääkevalmisteesta sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit. Jos nainen suunnittelee raskautta, hänen on suositeltavaa käydä lääkärin vastaanotolla ennen hedelmöitymisen tapahtumista, jotta hoito voidaan arvioida uudelleen ja voidaan harkita muita hoitovaihtoehtoja. Jos valmistetta käytetään ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, raskautta on seurattava tarkoin.

Migreenin estohoito

Topiramaatin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana ja hedelmällisessä iässä oleville naisille, elleivät he käytä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että topiramaatti erittyy rintamaitoon. Topiramaatin erittymistä ihmisen äidinmaitoon ei ole arvioitu kontrolloiduissa tutkimuksissa. Yksittäiset havainnot potilailla viittaavat siihen, että topiramaattia erittyy ihmisellä äidinmaitoon runsaasti. Hoitoa saavien äitien rintaruokituilla vastasyntyneillä/imeväisikäisillä havaittuja vaikutuksia ovat olleet mm. ripuli, uneliaisuus, ärtyisyys ja riittämätön painonkehitys. Sen vuoksi on harkittava siirretäänkö imetyksen aloittamista vai keskeytetäänkö topiramaattihoito/pidättyäänkö topiramaattihoidosta, ottaen huomioon lääkityksen tärkeys äidille (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät viitanneet siihen, että topiramaatti heikentäisi hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Topiramaatin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole varmistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Topiramatin ratiopharmilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Topiramaatti vaikuttaa keskushermostoon ja saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, heitehuimausta tai muita vastaavia oireita. Valmiste voi myös aiheuttaa näköhäiriöitä ja/tai näön hämärtymistä. Nämä haittavaikutukset voivat aiheuttaa vaaratilanteita autoa ajettaessa tai käytettäessä koneita erityisesti, kunnes potilaan yksilöllinen herkkyys valmisteelle on selvitetty.

4.8 Haittavaikutukset

Topiramaatin turvallisuutta arvioitiin kliinisistä tutkimuksista kerättyjen potilastietojen perusteella. Tietokannassa on 20 kaksoissokkoutettuun tutkimukseen osallistuneiden 4 111 potilaan (3 182 topiramaattia saanutta ja 929 lumelääkettä saanutta) ja 34 avoimeen tutkimukseen osallistuneiden 2 847 potilaan tiedot. Tutkimuksissa topiramaattia käytettiin lisälääkityksenä potilaille, joilla oli ensisijaisesti yleistä toonikloonisia kohtauksia, paikallisalkuisia kohtauksia ja Lennox-Gastaut'n oireyhtymään liittyviä kohtauksia, monoterapiana potilaille, joilla oli tuore tai äskettäin diagnosoitu epilepsia, ja migreenin estohoitoon. Suurin osa havaituista haittavaikutuksista oli vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut (merkitty taulukkoon ”**”) haittavaikutukset on sisällytetty taulukkoon 1 niiden kliinisissä tutkimuksissa todetun esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$
Tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys $>5\%$ ja suurempi kuin lumelääkkeellä ainakin yhdessä indikaatiossa topiramaatilla tehdyissä kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa) olivat anoreksia, ruokahalun heikkeneminen, tunneperäinen toiminnan hitaus (bradyfrenia), masentuneisuus, puheen tuottamisen häiriö, unettomuus, koordinaatiovaikeudet, keskittymishäiriöt, heitehuimaus, puhehäiriö (dysartria), makuhäiriö, tuntoaistin heikentyminen, letargia, muistihäiriöt, silmävärve, tuntoharhat, uneliaisuus, vapina, kahtena näkeminen, näön hämärtyminen, ripuli, pahoinvointi, uupumus, ärtyvyys ja painon lasku.

Taulukko 1: Topiramaatin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
-----------------	---------------	---------	-------------------	-------------	------------

Infektiot	Nenän ja nielun tulehdus*				
Veri ja imukudos		Anemia	Leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia, eosinofilia	Neutropenia*	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			Allerginen turvotus*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia, ruokahalun heikkeneminen	Metabolinen asidoosi, hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia	Hyperkloreeminen asidoosi, hyperammoneemia*, hyperammoneeminen enkefalopatia*	
Psykkiset häiriöt	Masennus	Bradyfrenia, unettomuus, puheen tuottamisen häiriö, ahdistuneisuus, sekavuustila, orientoitumishäiriö, aggressiivisuus, mielialan muutos, agitaatio, mielialan vaihtelut, masentuneisuus, suuttumus, poikkeava käytös	Itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys, aistiharha, psykoottinen häiriö, kuuloharha, näköharha, apatia, spontaanin puheen puute, unihäiriö, mielialan ailahtelu, sukuvietin heikkeneminen, levottomuus, kyynelhtiminen, puhehäiriö/änkytys, euforinen mieliala, vainoharhaisuus, perseveraatio, paniikkikohtaus, itkuisuus, lukemishäiriö, nukahtamisvaikeus, tunneilmaisujen puuttuminen, poikkeavat ajatukset, sukupuolinen haluttomuus, haluttomuus, katkonainen uni/keskiyön tuntien unettomuus, häiriöherkkyys,	Mania, paniikkihäiriö, epätoivon tunne*, hypomania	

			aamuyö- unettomuus, paniikkireaktio, kohonnut mieliala		
Hermosto	Tuntoharha, uneliaisuus, heitehuimaus	Keskittymis- häiriö, muistin heikkeneminen muistinmenetys, kognitiivinen häiriö, henkisen suorituskyvyn lasku, psyykomotoristen taitojen heikkeneminen, kouristus, koordinaatio- vaikeus, vapina, letargia, hypestesia, silmävärve, makuhäiriö, tasapainohäiriö, puhehäiriö (dysartria), intentiovapina, sedaatio	Alentunut taju- nannantaso, grand mal -kohtaus, näkökenttä- puutos, monimuotoiset paikallisaikuiset kohtaukset, puhehäiriö, psyykomotorinen liikatoimeliai- suus, pyörtyminen, tuntohäiriö, kuolaaminen, liikaunisuus, afasia, puheentoisto, hypokinesia, dyskinesia, asentohuimaus, heikkolaatuinen uni, polttava tunne, tuntu- puutos, haistamisharha, pikkuaivo- oireyhtymä, dyssestesia, makuaistin vajavuus, stupor, kömpelyys, aura, makuaistin puute, dysgrafia, dysfasia, perifeerinen neuropatia, pyörtymisen ennakko- oireet, dystonia, formikaatio	Apraksia, univalverytmin häiriö, hyperestesia, hajuaistin heikkenemi- nen, hajuaistin puute, essentiaalinen vapina, akinesia, reagoimatto- muus ärsykkeille	
Silmät		Näön hämartyminen, kahtena näkeminen, näköhäiriöt	Näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökentän puutos (skotooma), likitaittoisuus*, epänormaali tuntemus silmissä*, kuivat silmit,	Toispuolinen sokeus, ohimenevä sokeus, glaukooma, akkommodaa- tiohäiriö, muuttunut näkösyvyyden aistimus,	Ahdaskulma- glaukooma*, makulopatia*, silmien liikehäiriö*, sidekalvon turvotus*, uveiitti

			valonarkuus, luomikouristus, lisääntynyt kyynelnesteen eritys, valonvälhdysten näkeminen (fotopsia), mydriaasi, ikänäkö	flimmeri- skotooma, silmäluomen turvotus*, hämäräsokeus, heikkonäköi- syys	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu	Kuurous, toispuoleinen kuurous, neurosensorinen kuurous, korvavaiva, kuulon alenema		
Sydän			Bradykardia, sinusbradykardia, sydämentykytys		
Verisuonisto			Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu, kuumat aallot	Raynaud'n oireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, nuha, yskä*	Rasitushengen- ahdistus, liikaeritys nenän sivuonteloista, ääntöhäiriö (dysfonia)		
Ruoansulatuseli- mistö	Pahoinvointi, ripuli	Oksentelu, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia, vatsakipu, suun kuivuminen, mahavaivat, suun tuntoharha, gastriiitti, epämiellyttävä tuntemus vatsassa	Haimatulehdus, ilmavaivat, refluksi- esofagiitti, alavatsakipu, suun hypestesia, ienverenvuoto, vatsan pingottuminen, keskiylävatsan vaivat, vatsan arkuus, lisääntynyt syljeneritys, suukipu, pahanhajuinen hengitys, kielikipu		
Maksa ja sappi				Hepatiitti, maksan toimintahäiriö	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, ihottuma, kutina	Hikoilukyvyttö- myys, kasvojen hypestesia, nokkosihottuma, punoitus,	Stevens- Johnsonin oireyhtymä*, erythema multiforme*,	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*

			yleistynyt kutina, makulaarinen ihottuma, ihon värinmuutos, allerginen ihottuma, kasvojen turvotus	poikkeava ihon haju, silmänympäryksen turvotus*, paikallinen nokkosihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, lihasnykäys, lihasten heikkous, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu	Nivelturvotus*, luurankolihassten jäykkyys, kylkikipu, lihasväsymys	Alaraajavai- vat*	
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivi- tauti, tiheävirtsaus, virtsaamiskipu	Virtsarakkovi, virtsan pidätyskyvyttö- myys, verivirtsaus, pidätyskyvyttö- myys, virtsaamispakko, munuaiskivi- kohtaus, munuaiskipu	Kivi virtsan- johtimessa, munuaistiehyt- peräinen asidoosi*	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuume, voimattomuus, ärtyneisyys, kävelyhäiriö, epänormaali olo, huonovointisuus	Liikalämpöisyys, jano, flunssan kaltaisen sairaus*, hitaus, ääreisosien kylmyys, juopumuksen tunne, hermostuneisuu- den tunne	Kasvojen turvotus, kalsinoosi	
Tutkimukset	Painon lasku	Painon nousu*	Kiteitä virtsassa, poikkeava tandemkävely- testin tulos, valkosolumäärän lasku, maksientsyymi- pitoisuuden suureneminen	Veren bikarbonaatti- pitoisuuden lasku	
Sosiaaliset olosuhteet			Oppimishäiriö		

* todettiin haittavaikutukseksi myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä saatujen spontaaniraporttien perusteella. Esintymistiheys perustuu kliinisissä tutkimuksissa havaittuun ilmaantuvuuteen tai laskettuihin tapauksiin, jos tapahtuma ei esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa.

Syynynnäiset epämuodostumat ja sikiön kasvun hidastuminen (ks. kohta 4.4 ja 4.6).

Pediatriset potilaat

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa lapsilla useammin kuin aikuisilla ilmoitettuja (\geq kaksinkertaisesti) haittavaikutuksia olivat:

- Ruokahalun heikkeneminen
- Ruokahalun lisääntyminen
- Hyperkloreeminen asidoosi
- Hypokalemia
- Poikkeava käytös
- Aggressiivisuus
- Apatia
- Nukahtamisvaikeus
- Itsemurha-ajatukset
- Keskittymishäiriöt
- Letargia
- Uni-valverytmin häiriö
- Heikkolaatuinen uni
- Lisääntynyt kyynelnesteen erityys
- Sinusbradykardia
- Epänormaali olo
- Kävelyhäiriö.

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa lapsilla, mutta ei aikuisilla, esiintyneiksi ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat:

- Eosinofilia
- Psykomotorinen liikatoimeliaisuus
- Kiertohuimaus
- Oksentelu
- Liikalämpöisyys
- Kuume
- Oppimishäiriö.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Topiramaattiyliannoksia on raportoitu. Oireita ja merkkejä olivat mm. kouristuskohtaukset, uneliaisuus, puhehäiriöt, näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, ajattelukyvyyn heikkeneminen, letargia, koordinaatiohäiriöt, stupor, hypotensio, vatsakipu, kiihtyneisyys, heitehuimaus ja masentuneisuus.

Useimmissa tapauksissa kliiniset seuraukset eivät olleet vakavia, mutta kuolemantapauksia on ilmoitettu useita lääkkeitä käsittäneissä yliannostapauksissa, joissa myös topiramaatti oli mukana.

Topiramaattilyiannos voi johtaa vaikeaan metaboliseen asidoosiin (ks. kohta 4.4).

Hoito

Akuutin topiramaattilyiannoksen yhteydessä, jos lääke on nieltävä, on mahaa huuhdeltava tai oksennuttamatta. Lääkehiilen on osoitettu sitovan topiramaattia *in vitro*. Hoidon pitää käsittää asianmukaiset tukihoidotoimenpiteet ja potilaan hyvästä nestetasapainosta on huolehdittava. Hemodialyysin on osoitettu olevan tehokas keino poistaa topiramaattia elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, migreeniläkkeet ATC-koodi: N03AX11

Topiramaatti on sulfamaatilla korvattu monosakkaridi. Sen tarkkaa antiepileptistä ja migreeniä ehkäisevää vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Viljelyllä neuroneilla tehdyissä elektrofysiologisissa ja biokemiallisissa tutkimuksissa on havaittu kolme ominaisuutta, jotka voivat selittää topiramaatin antiepileptistä tehoa.

Aktiopotentiaaleja muodostuu jatkuvasti, kun neuroni altistuu pitkittyneelle depolarisaatiolle. Topiramaatti estää tätä tuotantoa aikariippuvaisesti, mikä viittaa natriumkanavien olosuhteista riippuvaiseen salpaukseen. Topiramaatti lisää frekvenssiä, jolla gamma-aminobutyraatti (GABA) aktivoi GABA_A-reseptoreita ja lisää GABAn kykyä käynnistää kloridi-ionien virtaus neuroneihin, mikä viittaa siihen, että topiramaatti tehostaa tämän inhibitorisen välittäjäaineen toimintaa.

Bentsodiatsepiiniantagonisti flumatseniili ei salvannut tätä vaikutusta eikä topiramaatti pidentänyt aikaa, jolloin ionikanava on auki, mikä erottaa topiramaatin barbituraateista, jotka muuttavat GABA_A-reseptoreja.

Koska topiramaatin antiepileptinen vaikutustapa eroaa selvästi bentsodiatsepiineistä, se voi muuttaa bentsodiatsepiineille epäherkkää GABA_A-reseptorin alatyyppejä. Topiramaatti estää kainiinihapon kykyä aktivoita kainiinihappo/AMPA:n (alfa-amino-3-hydroksi-5-metyylisoksaatsoli-4-propionihappo) kiihottavaa aminohapporeseptoreiden glutamaattialatyyppejä, mutta topiramaatti ei havaittavasti vaikuta N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA) aktiviteettiin sen alareseptoreissa. Nämä topiramaatin vaikutukset olivat riippuvaisia sen pitoisuuksista vaihteluvälillä 1–200 µM ja vähäisin aktiviteetti havaittiin vaihteluvälillä 1–10 µM.

Topiramaatilla on lisäksi tiettyjä hiilihappoanhydraasi-isoentsyymejä estävä vaikutus. Tämä farmakologinen vaikutus on paljon heikompi kuin tunnetulla hiilihappoanhydraasin estäjällä asetatsoliamidilla eikä sillä liene merkittävää osuutta topiramaatin antiepileptiseen vaikutukseen.

Eläinkokeissa topiramaatti osoitti kouristuksia ehkäisevää vaikutusta rotalla ja hiirellä tehdyissä maksimaalinen sähköshokkikouristus -testeissä (MES, maximal electroshock seizure) ja tehosi jyrsijöiden epilepsiamalleihin, joita olivat tooniset ja poissaolokohtausta muistuttavat kouristukset spontaanisti epileptisillä rotilla (SER), ja rotilla toistuvalla mantelitumakkeen ärsytyksellä tai globaali-iskemialla aiheutetut tooniset ja klooniset kohtaukset. Topiramaatti estää vain vähäisessä määrin GABA_A-reseptorin estäjän pentyleenitetratsolin aiheuttamia kloonisia kohtauksia.

Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa topiramaatin samanaikainen anto karbamatsepiinin tai fenobarbitaalin kanssa osoitti synergististä kohtauksia ehkäisevää vaikutusta, kun taas topiramaatin yhdistäminen fenytoiiniin osoitti additiivista kohtauksia ehkäisevää vaikutusta. Hyvin kontrolloiduissa lisälääketutkimuksissa (add-on tutkimus) ei osoitettu korrelaatiota topiramaatin alimman pitoisuuden ja sen kliinisen tehon välillä. Toleranssia ihmisellä ei ole osoitettu.

Poissaolokohtaukset

4-11-vuotiaille lapsille tehtiin kaksi suppeaa yhden hoitoryhmän tutkimusta (CAPSS-326 ja TOPAMAT-ABS-001). Toisessa tutkimuksessa oli mukana 5 lasta ja toisessa 12 lasta ennen kuin tutkimus keskeytettiin hoitovasteen puuttumisen vuoksi. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset olivat enintään noin 12 mg/kg (TOPAMAT-ABS-001) ja enintään 9 mg/kg/vrk tai 400 mg/vrk sen mukaan, kumpi näistä oli pienempi annos (CAPSS-326). Näistä tutkimuksista ei saatu riittävästi näyttöä johtopäätösten tekemiseksi hoidon tehosta ja turvallisuudesta pediatrialle.

5.2 Farmakokineetiikka

Muihin epilepsialääkkeisiin verrattuna topiramaatin farmakokineettisiä tunnusmerkkejä ovat pitkä puoliintumisaika plasmassa ja lineaarinen farmakokineetiikka. Lääkeaine eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, ei sitoudu merkittävästi proteiineihin eikä sillä ole kliinisesti merkityksellisiä aktiivisia metaboliitteja.

Topiramaatti ei voimakkaasti indusoi lääkkeitä metaboloivia entsyymejä, lääke voidaan antaa aterian yhteydessä tai erikseen ja topiramaatin pitoisuutta plasmassa ei tarvitse rutiininomaisesti seurata. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu yhdenmukaista syy-yhteyttä plasman lääkeainepitoisuuden ja tehon tai haittavaikutusten välillä.

Imeytyminen

Topiramaatti imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 100 mg topiramaattia suun kautta, keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) 1,5 µg/ml saavutettiin 2–3 tunnin kuluessa (T_{\max}).

Virtsan radioaktiivisuusmittausten mukaan 100 mg:n ^{14}C -topiramaattiannoksesta imeytyi keskimäärin vähintään 81 %. Ruokailulla ei ollut kliinistä merkitystä topiramaatin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Yleensä topiramaatti sitoutuu plasman proteiineihin 13–17 -prosenttisesti. Erytrosyyteissä on havaittu pienikapasiteettisia sitoutumispaikkoja, jotka kyllästyvät, kun plasman topiramaattipitoisuus ylittää 4 µg/ml. Jakautumistilavuus vaihteli käänteisesti annoksen suhteen. Kerta-annoksen keskimääräinen havaittava jakaantumistilavuus oli 0,80–0,55 l/kg annosvälillä 100–1 200 mg. Jakaantumistilavuus on sukupuolisidonnainen ja se on naisissa noin 50 % miesten vastaavasta. Tämän katsottiin johtuvan naispuolisten potilaiden suuremmasta rasvaprosentista eikä sillä ole kliinistä merkitystä.

Biotransformaatio

Topiramaatti ei metaboloitu laajasti (vain noin 20-prosenttisesti) terveissä koehenkilöissä. Jos samanaikaisesti annetaan tunnetusti lääkkeitä metaboloivia entsyymejä indusoiduina epilepsialääkkeinä, topiramaatin metaboloituminen voi lisääntyä 50 %:iin. Ihmisen plasmasta, virtsasta ja ulosteesta on eristetty, kuvattu ja tunnistettu kuusi hydroksylaation, hydrolyysin ja glukuronidaation kautta muodostuvaa metaboliittia. Kukin metaboliitti vastaa alle 3 %:sta ^{14}C -topiramaatin annon jälkeen lähettämästä kokonaisradioaktiivisuudesta. Kaksi metaboliittia, jotka säilyttivät suurimman osan topiramaatin rakenteesta, testattiin ja niissä todettiin vähän tai ei lainkaan kouristuksia ehkäisevää toimintaa.

Eliminaatio

Muuttumaton topiramaatti ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (vähintään 81 % annoksesta). Noin 66 % ^{14}C -topiramaattiannoksesta poistui muuttumattomana virtsassa neljän vuorokauden kuluessa. Kun topiramaattia annettiin 50 mg kahdesti vuorokaudessa, keskimääräinen munuaispuhdistuma oli noin 18 ml/min ja vastaavasti kun annos oli 100 mg kahdesti vuorokaudessa, keskimääräinen munuaispuhdistuma oli noin 17 ml/min. Topiramaatin reabsorptiosta munuaistiehyissä on näyttöä. Tätä tukevat rotilla tehdyt tutkimukset, joissa topiramaattia annettiin samanaikaisesti probenesidin kanssa, jolloin topiramaatin munuaispuhdistuma lisääntyi merkittävästi. Ihmisessä kokonaispuhdistuma on noin 20–30 ml/min suun kautta tapahtuvan annon jälkeen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasman topiramaattipitoisuuden vaihtelu potilaiden välillä on vähäistä ja siten sen farmakokineetiikka on ennustettavaa. Topiramaatin farmakokineetiikka on lineaarista, sen puhdistuma säilyy tasaisena ja AUC-arvo kasvaa annoksen suhteessa kerta-annoksella 100–400 mg terveiden koehenkilöiden elimistössä. Potilaille,

joiden munuaisten toiminta on normaali, saavutetaan vakaa tila 4–8 päivän kuluessa. Toistuvan 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta annon jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) terveiden vapaaehtoisten elimistössä oli 6,76 mikrog/ml. Topiramaatin toistuvan 50 ja 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annon jälkeen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli noin 21 tuntia.

Käyttö muiden epilepsialääkkeiden kanssa

Kun topiramaattia annettiin toistuvasti (100–400 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti fenytoiiniin tai karbamatsepiiniin kanssa, havaittiin annosriippuvaista topiramaattipitoisuuden nousua plasmassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Topiramaatin kokonais- ja munuaispuhdistuma ovat hidastuneet keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) sairastavien elimistössä. Siksi odotetaan topiramaattiannoksen vakaan tilan pitoisuuksien plasmassa nousevan korkeammiksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vakaan tilan saavuttaminen kullakin annoksella kestää lisäksi pidempään. Jos potilas sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, annokseksi suositellaan puolta tavanomaisesta aloitus- ja ylläpitoannoksesta.

Topiramaatti poistuu hemodialyysissä tehokkaasti plasmasta. Hemodialyysin keston pidentyminen saattaa aiheuttaa topiramaattipitoisuuden pienenemisen epilepsiahoitoon hallinnassa pitämiseen tarvittavien pitoisuuksien alapuolelle. Jotta plasman topiramaattipitoisuuden nopea pieneneminen voidaan välttää hemodialyysin aikana, lisäannos topiramaattia saattaa olla tarpeen. Annoksen varsinaisessa säätämisessä on otettava huomioon 1) dialyysin kesto, 2) käytettävän dialyysilaitteen puhdistumanopeus ja 3) dialyysihoitoa saavan potilaan efektiivinen topiramaatin munuaispuhdistuma.

Maksan vajaatoiminta

Topiramaatin plasman kokonaispuhdistuma vähenee keskimäärin 26 % kohtalaisessa ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Topiramaattia on siksi annettava varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Iäkkäät potilaat

Topiramaatin plasman kokonaispuhdistuma on iäkkäillä potilailla, joilla ei ole munuaissairautta, sama kuin nuorten elimistössä.

Pediatriset potilaat (farmakokinetiikka 12 ikävuoteen saakka)

Samalla tavoin kuin lisälääkityksenä topiramaattia saavien aikuisten elimistössä, topiramaatin farmakokinetiikka lapsissa on lineaarinen, puhdistuma ei ole annosriippuvainen ja vakaan tilan pitoisuudet plasmassa kasvavat annoksen suhteen. Lasten elimistössä puhdistuma on kuitenkin suurempi ja eliminaation puoliintumisaika on lyhyempi. Siksi topiramaatin pitoisuus plasmassa samalla mg/kg annostuksella voi olla lapsilla pienempi kuin aikuisilla. Kuten aikuisissa, maksaentsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet pienentävät vakaan tilan pitoisuuksia plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia uros- ja naarasrotilla 100 mg/kg/vrk annokseen asti, vaikka niinkin pienet annokset kuin 8 mg/kg/vrk olivat emolle ja isälle toksisia.

Prekliinisissä tutkimuksissa topiramaatilla todettiin teratogeenisiä vaikutuksia tutkittuihin lajeihin (hiiri, rotta ja kaniini). Hiirillä sikiön painonkehitys ja luunmuodostus hidastuivat emolle toksisella annoksella 500 mg/kg/vrk. Sikiön epämuodostumien kokonaismäärä hiirillä kasvoi kaikissa lääkettä saaneissa ryhmissä (20, 100 ja 500 mg/kg/vrk).

Rotissa annosriippuvaista emo- ja alkio-/sikiötoksisuutta (sikiön painonkehityksen ja/tai luunmuodostuksen hidastumista) havaittiin annoksesta 20 mg/kg/vrk lähtien ja teratogeenisiä vaikutuksia (raajojen, sormien ja varpaiden vikoja) havaittiin 400 mg/kg/vrk ja sitä suuremmilla annoksilla. Kaniineissa annosriippuvaista emotoksisuutta todettiin annoksesta 10 mg/kg/vrk lähtien, alkio-/sikiötoksisuutta (lisääntyneitä kuolemia) annoksesta 35 mg/kg/vrk lähtien ja teratogeenisiä vaikutuksia (kylkiluiden ja nikamien epämuodostumia) havaittiin annoksella 120 mg/kg/vrk.

Rotilla ja kaniineilla havaitut teratogeeniset vaikutukset olivat samankaltaisia kuin hiilihappoanhydraasin estäjillä, joiden ei ole todettu aiheuttavan epämuodostumia ihmiselle. Jälkeläisten pienempi syntymäpaino ja painonkehitys imetyksen aikana viittaavat kasvuun kohdistuviin vaikutuksiin, kun tiineille ja imettäville naarasrotille annettiin topiramaattia annoksella 20 tai 100 mg/kg/vrk. Rotilla topiramaatti läpäisee istukan.

Kun keskenkasvuille rotille annettiin ihmisen imeväisikää, lapsuutta ja murrosikää vastaavassa kehitysvaiheessa topiramaattia päivittäin suun kautta enintään 300 mg/kg/vrk annos, todettiin samankaltaista toksisuutta kuin aikuisissa eläimissä (vähentynyttä ruoan kulutusta ja siihen liittyvää vähentynyttä painonnousua, sentrilobulaarista hepatosellulaarista hypertrofiaa). Merkityksellistä vaikutusta pitkien luiden kasvuun (sääriluu) tai luun mineraalitiheyteen (reisiluu), vieroittamista edeltävään ja lisääntymiskehitykseen, neurologiseen kehitykseen (mukaan lukien muistin ja oppimisen arvioinnit), pariumis-, hedelmällisyys- tai hysterotomiatekijöihin ei havaittu.

Mutageenisuustutkimussarjassa *in vitro* ja *in vivo* topiramaatilla ei osoitettu genotoksisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti,
pregelatinoitu tärkkelys (maissi),
silikonoitu mikrokiteinen selluloosa,
mikrokiteinen selluloosa,
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste:

Topiramat ratiopharm 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Opadry II valkoinen:

hypromelloosi
polydekstroosi
glyseroltriasetaatti
makrogoli 8000
titaanidioksidi (E 171)

Topiramat ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Opadry II vaaleankeltainen:

hypromelloosi
polydekstroosi
glyseroltriasetaatti
makrogoli 8000
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)

Topiramat ratiopharm 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Opadry II keltainen:

hypromelloosi
polydekstroosi
glyseroltriasetaatti
makrogoli 8000
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)

Topiramat ratiopharm 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Opadry II ruskea:
hypromelloosi
polydekstroosi
glyseroltriäsetaatti
makrogoli 8000
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)
punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/PE/PVDC-Alumiiniläpipäinopakkaukset:
2 vuotta.

HDPE-purkki:
3 vuotta.

6.4 Säilytys

PVC/PE/PVDC-Alumiiniläpipäinopakkaus:
Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

HDPE purkki:
Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkaus koot

PVC/PE/PVDC-Alumiiniläpipäinopakkaus ja HDPE purkki, jossa on polypropyleenisuljin ja kuivausaine (piidioksidigeeli 122).

Pakkaus koot:

Topiramat ratiopharm 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200
Topiramat ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200
Topiramat ratiopharm 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200
Topiramat ratiopharm 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUPIEN NUMEROT

25 mg: 19867
50 mg: 19868
100 mg: 19869
200 mg: 19870

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23.9.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.11.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.8.2020