

## **VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topimax 15 mg kapseli, kova  
Topimax 25 mg kapseli, kova  
Topimax 50 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 15 mg topiramaattia.  
Yksi kapseli sisältää 25 mg topiramaattia.  
Yksi kapseli sisältää 50 mg topiramaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Sisältää myös sokeripalloja, jotka sisältävät vähintään 62,5 %, mutta enintään 91,5 % sakkaroosia:

Yksi 15 mg:n kapseli sisältää 28,1–41,2 mg sakkaroosia.  
Yksi 25 mg:n kapseli sisältää 46,8–68,6 mg sakkaroosia.  
Yksi 50 mg:n kapseli sisältää 93,7–137,2 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

15 mg: Pieniä valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita sisältävä koon 2 kova liivatekapseli, jonka toinen osa on läpinäkymätön ja toinen läpinäkyvä. Läpinäkymättömässä osassa merkintä ”15 mg” ja läpinäkyvässä osassa merkintä ”TOP”.

25 mg: Pieniä valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita sisältävä koon 1 kova liivatekapseli, jonka toinen osa on läpinäkymätön ja toinen läpinäkyvä. Läpinäkymättömässä osassa merkintä ”25 mg” ja läpinäkyvässä osassa merkintä ”TOP”.

50 mg: Pieniä valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita sisältävä koon 0 kova liivatekapseli, jonka toinen osa on läpinäkymätön ja toinen läpinäkyvä. Läpinäkymättömässä osassa merkintä ”50 mg” ja läpinäkyvässä osassa merkintä ”TOP”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Lisälääkkeeksi aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (sekundaarisesti yleistäviä tai yleistymättömiä), ensisijaisesti yleistäviä 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 tapahtuu kliinisen vasteen perusteella.

Topiramaatin pitoisuutta plasmassa ei tarvitse seurata Topimax-hoidon optimoimiseksi. Joskus harvoin käytettäessä topiramaattia samanaikaisesti fenytoiinin kanssa, voidaan fenytoiinin annosta joutua sovittamaan parhaan mahdollisen hoitotuloksen saavuttamiseksi. Kun fenytoiini- tai karbamatsepiinihoito aloitetaan tai lopetetaan Topimax-lisälääkehoidon yhteydessä, pitää Topimax-annos 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. Topimax (topiramaatti) -annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos kliininen vaste niin osoittaa.

#### *Aikuiset*

Annostus ja annostitraus tapahtuu kliinisen vasteen perusteella. Annostitraus aloitetaan 25 mg:n annoksella iltaisin viikon ajan. Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan nostaa 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 monoterapiassa. Nämä annossuosituksat koskevat kaikkia aikuispotilaita mukaan lukien iäkkäät potilaat, joilla ei ole munuaissairautta.

#### *Pediatriset potilaat (6-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Annostus ja annostitraus tapahtuu 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 nostaa 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 tavoiteannosväli 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 nostaa yhden tai kahden viikon välein 25–50 mg:lla kahteen annokseen jaettuna. Osalla potilaista saavutetaan hyvä kohtausten kontrolli kerran päivässä tapahtuvalla annostuksella.

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 Topimaxia (topiramaatti) käytetään lisälääkityksenä, suositeltu kokonaisvuorokausiannos on noin 5–9 mg/kg kahteen annokseen jaettuna. Annostitus aloitetaan 25 mg:n annoksella (tai pienemmällä 1–3 mg/kg annostukseen perustuvalla vuorokausiannoksella) iltaisin ensimmäisen viikon ajan. Tämän jälkeen vuorokausiannosta nostetaan yhden tai kahden viikon välein 1–3 mg/kg:n lisäyksiä (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. Annostitus aloitetaan annoksella 25 mg iltaisin yhden viikon ajan. Sen jälkeen vuorokausiannosta nostetaan 25 mg:n lisäyksiä 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 suuruisesta annoksesta, mutta suurentuneen haittavaikutusten esiintymistiheyden vuoksi varovaisuutta on kuitenkin noudatettava.

*Pediatriset potilaat*

Topimaxin (topiramaatti) käyttöä migreenin hoitoon tai estohoitoon lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Erityisiä potilasryhmiä koskevat Topimaxin yleiset annossuosituksot

*Munuaisten vajaatoiminta*

Topiramaattia pitää käyttää varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ( $CrCl \leq 70$  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 hemodialyysissä, on loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille hemodialyysin yhteydessä annettava Topimax-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.

### *Tyttölapsset ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi*

Topiramaattihoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, joka on perehtynyt epilepsian tai migreenin hoitoon.

Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava tyttölapsille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Topiramaattihoidon tarve näissä potilasryhmissä on arvioitava uudelleen vähintään vuosittain (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

### Antotapa

Topimaxia on saatavana suun kautta otettavina kalvopäällysteisinä tabletteina ja kovina kapseleina. Kalvopäällysteisten tablettien jakamista tai murskaamista ei suositella. Kapseleita voidaan antaa potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia, kuten lapset ja iäkkäät potilaat.

Topimax-kapselit voidaan niellä kokonaisina tai ne voidaan avata varovasti ja niiden koko sisältö sekoittaa pieneen määrään (teelusikalliseen) pehmeää ruokaa. Tämä lääkkeen ja ruoan seos niellään heti pureskelematta. Seosta ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

Topimax voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Migreenin ehkäisy:

- raskauden aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6).

Epilepsia:

- raskauden aikana, ellei sopivaa hoitovaihtoehtoa ole (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta ehkäisyä. Ainoa poikkeus on nainen, jolle ei ole sopivaa vaihtoehtoa, mutta joka suunnittelee raskautta ja joka on täysin selvillä topiramaatin käytön riskeistä raskauden aikana (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Jos potilaan tila edellyttää topiramaattihoidon nopeaa keskeyttämistä, suositellaan potilaan asianmukaista seurantaan (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).

### Raskauden ehkäisyohjelma

Topiramaatti voi aiheuttaa merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia ja sikiön kasvun rajoittumista, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle.

Jotkut tiedot viittaavat lisääntyneeseen neurologisten kehityshäiriöiden riskiin lapsilla, jotka altistuvat

topiramaatille kohdussa, kun taas toiset tiedot eivät viittaa tällaiseen lisääntyneeseen riskiin (ks. kohta 4.6).

#### *Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi*

Raskaustesti on tehtävä ennen topiramaattihoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Potilaalle on annettava täydelliset tiedot topiramaatin käyttöön raskauden aikana liittyvistä riskeistä, ja hänen on ymmärrettävä ne (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Tähän sisältyy tarve erikoislääkärin konsultaatioon, jos nainen suunnittelee raskautta, jotta voidaan keskustella muihin hoitovaihtoehtoihin siirtymisestä ennen ehkäisyn lopettamista, ja jos nainen tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana, hänen on otettava nopeasti yhteyttä erikoislääkäriin.

#### *Tyttölapset*

Lääkettä määräävän lääkärin on varmistettava, että topiramaattia käyttävien tyttölasten vanhemmat/huoltajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkäriin, kun lapsella alkaa kuukautiset. Tuolloin potilaalle ja vanhemmille/huoltajille on annettava kattavat tiedot kohdussa tapahtuvan topiramaattialtistuksen aiheuttamista riskeistä ja tarpeesta käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä heti kun se on tarpeen. Topiramaattihoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen ja on myös harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille (tai vanhemmille/huoltajille) on saatavilla näitä toimia koskevaa koulutusmateriaalia. Potilasopas on annettava kaikille topiramaattia käyttäville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja tyttölasten vanhemmille/huoltajille. Topimax-valmisteen pakkauksen mukana toimitetaan potilaskortti.

#### Oligohidroosi

Topiramaatin käytön yhteydessä on raportoitu oligohidroosia (vähentynyttä hikoilua). Hikoilun vähenemistä ja hypertermiaa (elimistön lämpötilan nousua) voi esiintyä etenkin, jos pikkulapsi altistuu korkealle ympäristön lämpötilalle.

#### Mielialahäiriöt/masennus

Mielialahäiriöiden ja masennuksen ilmaantuvuuden on havaittu lisääntyneen topiramaattihoidon aikana.

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeitä useisiin eri käyttöaiheisiin saaneilla potilailla on raportoitu itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Epilepsialääkkeillä tehtyjen satunnaistettujen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten meta-analysissä 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 itsemurhaliittäisiä 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.

#### Vakavat ihoreaktiot

Topiramaattia saaneilla potilailla on raportoitu vakavia ihoreaktioita (Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä) (ks. kohta 4.8). Potilaille suositellaan kerrottavan vakavien ihoreaktioiden oireista. Jos Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä epäillään, on Topimax-valmisteen käyttö lopetettava.

### 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 (ks. jäljempänä Metabolinen asidoosi ja sen jälkitilat). 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 on käytettävä varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (CrCl  $\leq 70$  ml/min), koska heillä topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma on pienentynyt. Ks. annossuositukset munuaisten vajaatoimintapotilaille kohdasta 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 -oireyhtymä

Oireyhtymää, johon kuuluvat akuutti myopia ja siihen liittyvä sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma, on raportoitu topiramaattihoitoa saaneilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja/tai silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla jotkin tai kaikki seuraavista: myopia, mydriaasi, etukammion madaltuminen, silmän verekyys (punoitus), suonikalvon irtauma, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma, makulan juovat ja kohonnut silmänsisäinen paine. Tähän oireyhtymään saattaa liittyä suprasiliaarinen nestekertymä, mikä johtaa linssin ja iiriksen anterioriseen siirtymään sekundaarisen ahdaskulmaglaukooman yhteydessä. Oireet ilmenevät yleensä yhden kuukauden kuluessa topiramaattihoitoon aloittamisesta. Toisin kuin primaarista ahdaskulmaglaukoomaa, joka on harvinainen alle 40-vuotiailla, topiramaattihoitoon liittyvää sekundaarista ahdaskulmaglaukoomaa on raportoitu 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 näönmenetyk.

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

### Näkökenttäpuutokset

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

### Metabolinen asidoosi ja sen jälkitilat

Topiramaattihoitoon voi liittyä hyperkloremista, 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, hoitamaton metabolinen asidoosi lisää munuaiskivitaudin ja nefrokalsinoosin riskiä ja voi mahdollisesti johtaa osteopeniaan (ks. edellä Munuaiskivitauti).

Lapsipotilailla krooninen metabolinen asidoosi voi hidastaa kasvua. Topiramaatin vaikutusta luustoon ei ole selvitetty systemaattisesti aikuispotilailla. 6–15-vuotiaille lapsipotilaille on suoritettu yhden vuoden mittainen avoin tutkimus (ks. kohta 5.1).

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

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

#### Kognitiivisten toimintojen heikkeneminen

Kognitiivista heikkenemistä tapahtuu epilepsian yhteydessä monien eri tekijöiden seurauksena, joita voivat olla sairauden taustalla oleva syy, epilepsia tai epilepsian hoito. Topiramaattihoidon saaneilla aikuisilla on raportoitu kirjallisuudessa kognitiivisten toimintojen heikkenemistä, jonka vuoksi annosta on jouduttu pienentämään tai hoito lopettamaan. Tutkimukset topiramaattihoidon saaneiden lasten kognitiivisista hoitotuloksista ovat kuitenkin riittämättömiä ja tätä vaikutusta on tutkittava vielä tarkemmin.

#### 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 mielen tilan muutoksia topiramaattimonoterapiaan tai -liittämissä hoitoon liittyen, hyperammonemian 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 Topimax-hoidon aikana.

#### Sakkaroosi-intoleranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Topimaxin vaikutus muihin epilepsialääkkeisiin

Topimax ei vaikuta samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden (fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, primidoni) vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa. Yksittäisillä potilailla Topimaxin lisääminen fenytoiinihoitoon voi kuitenkin nostaa plasman fenytoiinipitoisuuksia. Tämä voi mahdollisesti johtua tietyn entsyymin (CYP2C19) polymorfisen isoformin estymisestä. Tämän



vuoksi 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 Topimaxiin

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

<b>Samanaikaisesti annettu epilepsialääke</b>	<b>Epilepsialääkkeen pitoisuus</b>	<b>Topimaxin pitoisuus</b>
Fenytoiini	↔**	↓
Karbamatsepiini	↔	↓
Valproaatti	↔	↔
Lamotrigiini	↔	↔
Fenobarbitaali	↔	ET
Primidoni	↔	ET

↔ = ei vaikutusta pitoisuuteen plasmassa (≤ 15 % muutos)

\*\* = pitoisuus plasmassa nousee yksittäisellä potilaalla

↓ = pitoisuus plasmassa laskee

ET = ei tutkittu

#### Muut lääkeaineinteraktiot

##### *Digoksiini*

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

##### *Keskushermostoa lamaavat aineet*

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

##### *Systeemiset hormonaaliset ehkäisyvalmisteet*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ainoana lääkityksenä 50–200 mg:n vuorokausiannoksina annettu Topimax ei vaikuttanut tilastollisesti merkittävästi keskimääräiseen altistukseen (AUC) yhdistelmäehkäisytabletin (1 mg noretisteronia ja 35 mikrog etinyyliestradiolia) kummallekaan ainesosalle. Toisessa tutkimuksessa altistus etinyyliestradiolille väheni tilastollisesti merkittävästi. Topimax-annoksella 200 mg/vrk muutos oli

18 %, annoksella 400 mg/vrk 21 % ja annoksella 800 mg/vrk 30 %, kun Topimaxia annettiin lisäääkityksenä valproaattia käyttäville epilepsiapotilaille. Kummassakaan tutkimuksessa Topimax (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. Potilaiden, jotka käyttävät systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita yhdessä Topimax-valmisteen kanssa, on otettava huomioon ehkäisytehon heikkenemisen ja läpäisyvuodon lisääntymisen mahdollisuus. Potilaita on pyydetävä ilmoittamaan kaikista kuukautisvuodon muutoksista. Ehkäisyteho voi heikentyä, vaikka läpäisyvuotoa ei esiintyisikään. Systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia on kehoitettava käyttämään myös estemenetelmää.

### *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 sairastavilla litiumin farmakokinetiikka ei muuttunut 200 mg:n vuorokausiannoksina annetun topiramaattihoidon aikana, mutta systeemisen altistuksen havaittiin lisääntyneen (AUC-arvo suureni 26 %) annettaessa topiramaattia enintään 600 mg:n vuorokausiannoksina. Litiumpitoisuuksia 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 suurenevina 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 risperidonilääkityksen ja risperidonin ja topiramaatin yhdistelmähoidon välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. 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 risperidonihoitoon (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 risperidonihoitoon, yleisimmän ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus (27 % topiramaatin ja risperidonin yhdistelmällä ja 12 % pelkällä risperidonilla), tunteharhat (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 merkitsevästi 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 Topimax-hoito 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 merkitsevä. 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 Topimax lisätään pioglitatsonihoitoon tai pioglitatsoni lisätään Topimax-hoitoon, 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-cis-hydroksiglibenklamidille (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 Topimaxia käytetään samanaikaisesti muiden munuaiskivitaudille altistavien lääkkeiden kanssa, munuaiskivitaudin riski kasvaa. Topimax-hoidon aikana pitää välttää tällaisten lääkkeiden käyttöä, koska ne voivat edistää munuaiskivien muodostumiselle suotuisan fysiologisen ympäristön kehittymistä.

#### *Valproaatti*

Topiramaatin ja valproaatin samanaikaisen 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  $< 35$  °C:seen, mihin on saattanut liittyä hyperammonemiaa. Tämä haittavaikutus saattaa ilmaantua sekä topiramaattia että valproaattia käyttävälle potilaalle topiramaattihoitoon aloittamisen tai topiramaatin vuorokausiannoksen suurentamisen jälkeen.

## Varfariini

Topiramaattia ja varfariinia, yhdistelmänä käyttäneillä potilailla on raportoitu tromboplastiiniajan (P-TT)/ INR-arvon (International Normalized Ratio) pienenemistä. INR-arvoa pitää siksi seurata tarkoin, jos potilas käyttää samanaikaisesti topiramaattia ja varfariinia.

### Muut farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu topiramaatin ja muiden lääkkeiden välisiä mahdollisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Yhteenveto 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.

<b>Yhteenveto muiden kliinisten farmakokineettisten lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimusten tuloksista</b>		
<b>Samanaikainen lääkitys</b>	<b>Samanaikaisen lääkityksen pitoisuus<sup>a</sup></b>	<b>Topiramaatin pitoisuus<sup>a</sup></b>
Amitriptyliini	↔ nortriptyliinimetaboliitin $C_{max}$ ja AUC suurentivat 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 suureni 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) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> = %-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

<sup>b</sup> = Flunaritsiinin AUC suureni 14 % potilailla, jotka saivat flunaritsiinia yksin. Altistuksen suureneminen voi johtua vakaan tilan saavuttamisen aikana tapahtuvasta akkumulaatiosta.

## 4.6 Hedeelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvät riskit yleensä

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja erityisesti raskautta suunniteleville ja raskaana oleville naisille on annettava erikoislääkärin neuvontaa sekä kohtausten että epilepsialääkehoidon sikiölle mahdollisesti aiheuttamista riskeistä. Epilepsialääkehoidon tarve on tarkistettava, kun nainen suunnittelee raskautta. Epilepsiahoitoa saavien naisten kohdalla on vältettävä epilepsialääkehoidon äkillistä lopettamista, koska se voi johtaa epilepsiakohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia naiselle ja sikiölle. Monoterapiaa on suosittava aina, kun se on mahdollista, koska useilla epilepsialääkkeillä annettuun hoitoon voi liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan, riippuen käytetyistä epilepsialääkkeistä.

### *Topiramaattiin liittyvät riskit*

Topiramaatti on teratogeeninen hiirillä, rotilla ja kaneilla (ks. kohta 5.3). Rotilla topiramaatti läpäisee istukkaesteen.

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

Raskausrekistereistä saadut kliiniset tiedot osoittavat, että kohdussa topiramaattimonoterapialle altistuneilla lapsilla on ollut seuraavia:

Merkittävä synnynnäinen epämuodostuma ja sikiön kasvun rajoittuminen

- Lisääntynyt synnynnäisten epämuodostumien riski (erityisesti huuli- ja suulakihalkio, siittimen alahalkio ja epämuodostumia eri elinjärjestelmissä) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuvan altistumisen jälkeen. Pohjois-Amerikassa pidetyn epilepsialääkkeiden raskausrekisterin topiramaattimonoterapiaa koskevat tiedot osoittivat, että merkittävien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys oli noin kolminkertainen (4,3 %) verrattuna vertailuryhmään, joka ei käyttänyt epilepsialääkkeitä (1,4 %). Pohjoismaissa tehdystä väestöpohjaisesta havainnoivasta rekisteritutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että merkittävien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys oli 2–3-kertainen (jopa 9,5 %) verrattuna vertailuryhmään, joka ei käyttänyt epilepsialääkkeitä (3,0 %). Lisäksi muista tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että monoterapiaan verrattuna epilepsialääkkeiden käyttöön yhdistelmähoitossa liittyy lisääntynyt teratogeenisten vaikutusten riski. Riskin on raportoitu olevan annosriippuvainen; vaikutuksia havaittiin kaikilla annoksilla. Topiramaattilla hoidetuilla naisilla, jotka ovat saaneet lapsen, jolla on ollut synnynnäinen epämuodostuma, näyttää olevan suurentunut epämuodostumien riski seuraavissa raskauksissa, kun he altistuvat topiramaatille.
- Alhaisen syntymäpainon (< 2 500 grammaa) suurempi esiintyvyys vertailuryhmään verrattuna.
- Raskauden keston nähden pienikokoisten lasten (määritelty syntymäpainoksi, joka on alle 10. prosenttipisteen raskauden keston nähden korjattuna, sukupuolen mukaan jaoteltuna) esiintyvyys on lisääntynyt. Pohjois-Amerikassa pidetyn epilepsialääkkeiden raskausrekisterin mukaan topiramaattia saavilla naisilla raskauden keston nähden pienikokoisten lasten saamisen riski oli 18 % verrattuna 5 %:iin sellaisilla epilepsiaa sairastamattomilla naisilla, jotka eivät saaneet epilepsialääkehoitoa. Raskauden keston nähden pienikokoisia lapsia koskevien havaintojen pitkän aikavälin seurauksia ei voitu määrittää.

Neurologiset kehityshäiriöt

- Tiedot kahdesta havainnoivasta väestöpohjaisesta rekisteritutkimuksesta, jotka on tehty suurelta osin samasta aineistosta Pohjoismaissa, viittaavat siihen, että autismin kirjon häiriöiden, älyllisen kehitysvammaisuuden tai tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) esiintyvyys saattaa olla 2–3 kertaa suurempi lähes 300 lapsella, jotka olivat altistuneet topiramaatille epilepsiaa sairastavan äidin kohdussa, verrattuna sellaisiin epilepsiaa sairastavien äitien lapsiin, jotka eivät olleet altistuneet epilepsialääkkeelle. Kolmannessa Yhdysvalloissa tehdystä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa ei saatu viitteitä siitä, että näiden seurausten kumulatiivinen esiintyvyys olisi lisääntynyt kahdeksan vuoden ikään mennessä noin

1 000 lapsella, jotka olivat altistuneet topiramaatille epilepsiaa sairastavan äidin kohdussa, verrattuna sellaisiin epilepsiaa sairastavien äitien lapsiin, jotka eivät olleet altistuneet epilepsialääkkeelle.

#### *Käyttöaiheena epilepsia*

- Topiramaatin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana, ellei sopivaa hoitovaihtoehtoa ole (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
- Naiselle on annettava täydelliset tiedot topiramaatin raskaudenaikaisen käytön riskeistä, ja hänen on ymmärrettävä ne. Tähän sisältyy keskustelu kontrolloimattoman epilepsian riskeistä raskaudelle.
- Jos nainen suunnittelee raskautta, on pyrittävä siirtymään sopivaan muuhun hoitovaihtoehtoon ennen ehkäisyn lopettamista.
- Jos nainen tulee raskaaksi topiramaatin käytön aikana, hänet on viipymättä ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle topiramaattihoidon uudelleenarvioimiseksi ja muiden hoitovaihtoehtojen harkitsemiseksi.
- Jos topiramaattia käytetään raskauden aikana, potilas on ohjattava erikoislääkärille arviointia ja neuvontaa varten altistuneen raskauden osalta. Raskautta on seurattava huolellisesti.

#### *Käyttöaiheena migreenin ehkäisy*

Topiramaatin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi (kaikki käyttöaiheet)*

Topiramaatin käyttö on vasta-aiheista naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta ehkäisyä. Ainoa poikkeus on epilepsiaa sairastava nainen, jolle ei ole sopivaa vaihtoehtoa, mutta joka suunnittelee raskautta ja joka on täysin selvillä topiramaatin käytön riskeistä raskauden aikana (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6).

Vähintään yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (kuten kierukkaa) tai kahta täydentävää ehkäisymenetelmää, mukaan lukien estemenetelmä, on käytettävä (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5) hoidon aikana ja vähintään neljän viikon ajan Topimax-hoidon lopettamisen jälkeen.

Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Raskaustesti on tehtävä ennen topiramaattihoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Potilaalle on annettava täydelliset tiedot topiramaatin käyttöön raskauden aikana liittyvistä riskeistä, ja hänen on ymmärrettävä ne. Tähän sisältyy tarve erikoislääkärin konsultaatioon, jos nainen suunnittelee raskautta, ja jos nainen tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana, hänen on otettava nopeasti yhteyttä erikoislääkəriin.

Epilepsiaa sairastavien naisten kohdalla on otettava huomioon myös kontrolloimattoman epilepsian riskit raskaudelle (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tyttölapset (ks. kohta 4.4).

#### 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 ihmisen rintamaitoon runsaasti. Hoitoa saavien äitien rintaruokituilla vastasyntyneillä/imeväisikäisillä havaittuja vaikutuksia ovat olleet mm. ripuli, uneliaisuus, ärtyisyys ja riittämätön painonkehitys. Sen vuoksi on harkittava, keskeytetäänkö imetys vai keskeytetäänkö topiramaattihoito/pidättäydytäänkö topiramaattihoidosta, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja topiramaattihoidosta koituvat hyödyt 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

Topimaxilla 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:een kaksoissokkoutettuun tutkimukseen osallistuneen 4 111 potilaan (3 182 topiramaattia saanutta ja 929 lumelääkettä saanutta) ja 34:ään avoimeen tutkimukseen osallistuneen 2 847 potilaan tiedot. Tutkimuksissa topiramaattia käytettiin lisälääkityksenä potilaille, joilla oli ensisijaisesti yleistyviä toonis-kloonisia 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	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$
Tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyyys > 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, väsymys, ärtyvyys ja painon lasku.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	nenän ja nielun tulehdus*				
Veri ja imukudos		anemia	leukopenia, trombositopenia, lymfadenopatia, eosinofilia	neutropenia*	
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys			allerginen turvotus*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		anoreksia, ruokahalun heikkeneminen	metabolinen asidoosi, hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia	hyperkloreminen asidoosi, hyperammonemia*, hyperammoneeminen enkefalopatia*	
Psyykkiset häiriöt	masennus	bradyfrenia, unettomuus, puheen tuottamisen	itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys, aistiharha,	mania, paniikkihäiriö, epätoivon tunne*, hypomania	

		häiriö, ahdistuneisuus, sekavuustila, orientoitumis- häiriö, aggressiivisuus, mielialan muutos, agitaatio, mielialan vaihtelut, masentuneisuus, suuttumus, poikkeava käytös	psykoottinen häiriö, kuuloharha, näköharha, apatia, spontaanin puheen puute, unihäiriö, mielialan ailahtelu, sukuvietin heikkeneminen, levottomuus, kyynelehtiminen, puhehäiriö/änkytys, euforinen mieliala, vainoharhaisuus, perseveraatio, paniikkikohtaus, itkuisuus, lukemishäiriö, nukahtamis- vaikeus, tunneilmaisujen puuttuminen, poikkeavat ajatukset, sukupuolinen haluttomuus, haluttomuus, katkonainen uni/keskiyön tuntien unettomuus, häiriöherkkyys, aamuyö- unettomuus, paniikkireaktio, kohonnut mieliala		
Hermosto	tuntoharha, uneliaisuus, heitehuimaus	keskittymis- häiriö, muistin heikkene- minen, muistin- menetyk- s, kognitiivinen häiriö, henkisen suorituskyvyn lasku, psyko- motoristen taitojen heikkene- minen, kouristus, koordinaatio- vaikeus, vapina, letargia, hypestesia, silmävärve, makuhäiriö, tasapaino- häiriö, puhehäiriö (dysartria), intentiovapina, sedaatio	alentunut tajuunantaso, grand mal -kohtaus, näkökenttäpuutos, monimuotoiset paikalliskaukiset kohtaukset, puhehäiriö, psikomotorinen liikatoimeliaisuus, pyörtyminen, tuntohäiriö, kuolaaminen, liikaunisuus, afasia, puheen toisto, hypokinesia, dyskinesia, asentohuimaus, heikkolaatuinen uni, polttava tunne, tuntopuutos, haistamisharha, pikkuaivo- oireyhtymä, dysestesia, makuist vajakkuus, stupor, kömpelyys, aura,	apraksia, uni- valverytmin häiriö, hyperestesia, hajuist heikkeneminen, hajuist puute, essentiaalinen vapina, akinesia, reagoimattomuus ärsykkeille	



			makuaisin puute, dysgrafia, dysfasia, perifeerinen neuropatia, pyörtymisen ennako-oireet, dystonia, formikaatio		
Silmät		näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, näköhäiriöt	näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökentän puutos (skotooma), likitaitoisuus*, epänormaali tuntemus silmässä*, kuivat silmät, valonarkuus, luomikouristus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, valonvälhdysten näkeminen (fotopsia), mydriaasi, ikänäkö	toispuolinen sokeus, ohimenevä sokeus, glaukooma, akkommodaatiohäiriö, muuttunut näkösyvyyden aistimus, flimmeriskotooma, silmäluomen turvotus*, hämäräsokeus, heikkonäköisyys	ahdaskulma-glaukooma*, makulopatia*, silmien liikehäiriö*, sidekalvon turvotus*, uveiitti
Kuulo ja tasapaino-elin		kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu	kuurous, toispuoleinen kuurous, neurosensorinen kuurous, korvavaiva, kuulonalenema		
Sydän			bradykardia, sinusbradykardia, sydämentykytys		
Verisuonisto			hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu, kuumat aallot	Raynaud'n oireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, nuha, yskä*	rasitus-hengenahdistus, liikaeritys nenän sivuonteloista, ääntöhäiriö (dysfonia)		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, ripuli	oksentelu, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia, vatsakipu, suun kuivuminen, mahavaivat, suun tuntoharha, gastriitti, epämiellyttävä tuntemus vatsassa	haimatulehdus, ilmavaivat, refluksiesofagiitti, alavatsakipu, suun hypestesia, ienverenvuoto, vatsan pingottuminen, keskiylävatsan vaivat, vatsan arkuus, lisääntynyt syljeneritys, suukipu, pahanhajuinen hengitys, kielikipu		
Maksa ja				hepatiitti, maksan	

sappi				toimintahäiriö	
Iho ja ihonalainen kudus		hiustenlähtö, ihottuma, kutina	hikoilukyvyttömyys, kasvojen hypestesia, nokkosihottuma, punoitus, yleistynyt kutina, makulaarinen ihottuma, ihon värinmuutos, allerginen ihottuma, kasvojen turvotus	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, erythema multiforme*, poikkeava ihon haju, silmâympäryksen turvotus*, paikallinen nokkosihottuma	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*
Luusto, lihakset ja sidekudos		nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, lihasnykäys, lihasten heikkous, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu	nivelturvotus*, luurankolihasien jäykkyys, kylkikipu, lihasväsymys	alaraajavaivat*	
Munuaiset ja virtsatie		munuaiskivitauti, tiheävirtsaus, virtsaamiskipu, nefrokalsinoosi*	virtsarakkokivi, virtsan pidätuskvyttömyys, verivirtsaus, pidätuskvyttömyys, virtsaamispakko, munuaiskivikohtaus, munuaiskipu	kivi virtsanjohtimessa, munuaistiehytperäinen asidoosi*	
Sukupuolielimet ja rinnat			erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	kuume, voimattomuus, ärtyneisyys, kävelyhäiriö, epänormaali olo, huonovointisuus	liikalämpöisyys, jano, flunssan kaltainen sairaus*, hitaus, ääreisosien kylmyys, juopumuksen tunne, hermostuneisuuden tunne	kasvojen turvotus	
Tutkimukset	painon lasku	painon nousu*	kiteitä virtsassa, poikkeava tandemkävelytestin tulos, valkosolun määrän lasku, maksientsyymipitoisuuden suureneminen	veren bikarbonaattiarvon lasku	
Sosiaaliset olosuhteet			oppimishäiriö		

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

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

#### Pediatriset potilaat

Kaksoisokkoutuissa tutkimuksissa lapsilla useammin kuin aikuisilla ilmoitettuja

(≥ kaksinkertaisesti) haittavaikutuksia olivat:

- ruokahalun heikkeneminen
- ruokahalun lisääntyminen
- hyperkloreeminen asidoosi
- hypokalemia
- poikkeava käytös
- aggressiivisuus
- apatia
- nukahtamisvaikeus
- itsemurha-ajatukset
- keskittymishäiriöt
- letargia
- uni-valvetrytmin häiriö
- heikkolaatuinen uni
- lisääntynyt kyynelnesteen erityys
- sinusbradykardia
- epänormaali olo
- kävelyhäiriö.

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

- eosinofilia
- psykomotorinen liikatoimeliaisuus
- kierto huimaus
- 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja merkit

Topiramaattiyliannostuksia on raportoitu. Oireita ja merkkejä olivat mm. kouristuskohtaukset, uneliaisuus, puhehäiriöt, näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, ajattelukyvyyn heikkeneminen, letargia, koordinaatiohäiriöt, stupor, hypotensio, vatsakipu, kiihtyneisyys, huimaus ja masentuneisuus. Useimmissa tapauksissa kliiniset seuraukset eivät olleet vakavia, mutta kuolemantapauksia on ilmoitettu useita lääkkeitä käsittäneissä yliannostapauksissa, joissa myös topiramaatti oli mukana.

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

### Hoito

Yliannoksen yhteydessä topiramaattihoito pitää lopettaa ja antaa potilaalle yleistä tukihoitoa, kunnes kliininen toksisuus on vähentynyt tai hävinnyt. Potilaan hyvästä nestetasapainosta on huolehdittava. Hemodialyysin on osoitettu olevan tehokas keino poistaa topiramaattia elimistöstä. Myös muihin toimenpiteisiin voidaan ryhtyä lääkärin harkinnan mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Aktiopotentiaaleja muodostuu jatkuvasti, kun neuronit altistuu pitkittyneelle depolarisaatiolle. Topiramaatti estää tätä tuotantoa aikariippuvaisesti, mikä viittaa natriumkanavien olosuhteista riippuvaiseen salpaukseen. Topiramaatti lisäsi frekvenssiä, jolla gamma-aminobutyraatti (GABA) aktivoi GABA<sub>A</sub>-reseptoreita ja lisäsi GABA:n kykyä käynnistää kloridi-ionien virtaus neuroneihin, mikä viittaa siihen, että topiramaatti tehostaa tämän estävän välittäjäaineen toimintaa.

Bentsodiatsepiiniantagonisti flumatseniili ei salvanut tätä vaikutusta eikä topiramaatti pidentänyt aikaa, jolloin ionikanava on auki, mikä erottaa topiramaatin barbituraateista, jotka muuttavat GABA<sub>A</sub>-reseptoreja.

Koska topiramaatin antiepileptinen vaikutustapa eroaa merkittävästi bentsodiatsepiineistä, se voi muuttaa bentsodiatsepiineille epäherkkää GABA<sub>A</sub>-reseptorin alatyyppejä. Topiramaatti estää kainiinihapon kykyä aktivoida 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 mikroM ja vähäisin aktiviteetti havaittiin vaihteluvälillä 1–10 mikroM.

Topiramaatilla on lisäksi tiettyjä hiilihappoanhydraasi-isoentsyymejä estävä vaikutus. Tämä farmakologinen vaikutus on paljon heikompi kuin tunnetulla hiilihappoanhydraasestäjällä 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 mantelitulmakkeen ärsytyksellä tai globaali-iskemialla aiheutetut tooniset ja klooniset kohtaukset. Topiramaatti estää vain vähäisessä määrin GABA<sub>A</sub>-reseptorinestäjän pentyleenitetratsolin aiheuttamia kloonisia kohtauksia.

Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa topiramaatin samanaikainen anto karbamatsepiinin tai fenobarbitaalin kanssa osoitti synergististä kohtauksia ehkäisevää vaikutusta, kun taas topiramaatin yhdistäminen fenytoiiniin lisäsi 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 tai turvallisuudesta pediatrialle potilaille.

Monoterapiahoito 6–15-vuotiaille potilaille, joilla oli tuore tai äskettäin ilmennyt epilepsia  
Lapsipotilailla tehdyssä yhden vuoden pituisessa avoimessa tutkimuksessa oli mukana 63 iältään 6–15-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli äskettäin tai ensimmäistä kertaa ilmennyt epilepsia. Tutkimuksessa vertailtiin topiramaatin (28 tutkittavalla) ja levetirasetaamin vaikutuksia kasvuun, kehitykseen ja luuston mineralisaatioon. Kasvun havaittiin jatkuvan kummassakin hoitoryhmässä, mutta topiramaattiryhmässä osoitettiin painon ja luuntiheyden keskimääräisen vuosittaisen muutoksen lähtötilanteesta vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi levetirasetaamiryhmään verrattuna. Pituudessa ja kasvunopeudessa havaittiin myös samansuuntainen muutos, joka ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Kasvuun liittyvät muutokset eivät olleet kliinisesti merkitseviä eivätkä hoitoa rajoittavia. Muita sekoittavia tekijöitä ei voida sulkea pois.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Kalvopäällysteiset tabletit ja kovat kapselit ovat keskenään bioekvivalentteja.

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

Topiramaatti ei voimakkaasti indusoi lääkettä 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 mikrog/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 topiramaatin plasmapitoisuus ylittää 4 mikrog/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 sukupuolisidonnaista ja se on naisilla 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) terveillä koehenkilöillä. Jos samanaikaisesti annetaan tunnetusti metaboloivia entsyymejä indusioivia epilepsialääkkeitä, topiramaatin metaboloituminen voi lisääntyä 50 %:iin. Ihmisen plasmasta, virtsasta ja ulosteesta on eristetty, kuvattu ja tunnistettu kuusi hydroksylaation, hydrolyysin ja glukuronidaation kautta muodostuvaa metaboliittia. Kunkin 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. Ihmisellä kokonaispuhdistuma on noin 20–30 ml/min suun kautta tapahtuvan annon jälkeen.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasman topiramaattipitoisuuden vaihtelu eri potilailla on vähäistä ja siten sen farmakokinetiikka on ennustettavaa. Topiramaatin farmakokinetiikka on lineaarista, sen puhdistuma säilyy tasaisena ja AUC-arvo kasvaa annoksen suhteessa kerta-annoksella 100–400 mg terveillä vapaaehtoisilla. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, saavutetaan vakaa tila 4–8 päivän kuluessa. Toistuvan 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta annostelun jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli 6,76 mikrog/ml terveillä vapaaehtoisilla. Topiramaatin toistuvan 50 ja 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annostelun jälkeen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli noin 21 tuntia.

#### Käyttö muiden epilepsialääkkeiden kanssa

Kun topiramaattia annettiin toistuvina annoksina (100–400 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti fenytoiinin tai karbamatsepiinin kanssa, havaittiin annosriippuvaista topiramaattipitoisuuden nousua plasmassa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma vähenevät keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ( $CrCl \leq 70$  ml/min). Tästä johtuen 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 pienemisen epilepsiahoitoa hallinnassa pitämiseen tarvittavien pitoisuuksien alapuolelle. Jotta plasman topiramaattipitoisuuden nopea pieneminen 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 ei muutu iäkkäillä potilailla, kun heillä ei ole munuaissairautta.

#### Pediatriset potilaat (farmakokinetiikka 12 ikävuoteen saakka)

Samalla tavoin kuin lisälääkityksenä topiramaattia saavilla aikuisilla, topiramaatin farmakokinetiikka lapsilla on lineaarinen, puhdistuma ei ole annosriippuvainen ja vakaan tilan pitoisuudet plasmassa kasvavat annoksen suhteen. Lapsilla puhdistuma on kuitenkin suurempi ja eliminaation puoliintumisaika on lyhyempi. Tämän vuoksi topiramaatin pitoisuus plasmassa samalla mg/kg-annostuksella voi olla lapsilla pienempi kuin aikuisilla. Kuten aikuisilla, maksaentsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet pienentävät vakaan tilan pitoisuuksia plasmassa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliniisissä 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).

Rotilla 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. Kaniineilla 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 kohdalla epämuodostumia ihmisellä ei ole todettu. 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 keskenkasvuisille rotille annettiin ihmisen imeväisikää, lapsuutta ja murrosikää vastaavassa kehitysvaiheessa topiramaattia päivittäin suun kautta enintään 300 mg/kg/vrk annos, todettiin samankaltaista toksisuutta kuin aikuisilla eläimillä (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

Sokeripallot (maissitärkkelys, sakkaroosi), povidoni, selluloosa-asettaatti

#### Kapseli:

Liivate, titaanidioksidi (E171)

#### Painomuste:

Musta muste (musta rautaoksidi (E172), sellakka ja propyleeniglykoli)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Läpinäkymätön, 20, 28, 60 tai 100 rakeita sisältäviä kapsелеita sisältävä HDPE-muovipurkki, jossa sinetöity kansi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Janssen-Cilag Oy, PL 15, 02621 Espoo.

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

15 mg kapseli: 16128

25 mg kapseli: 16129

50 mg kapseli: 16130

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. kesäkuuta 2010

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.3.2024



## PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topimax 15 mg kapslar, hårda

Topimax 25 mg kapslar, hårda

Topimax 50 mg kapslar, hårda

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 15 mg topiramat.

En kapsel innehåller 25 mg topiramat.

En kapsel innehåller 50 mg topiramat.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Innehåller även sockersfärer med minst 62,5% och högst 91,5% sackaros:

En kapsel på 15 mg innehåller mellan 28,1 och 41,2 mg sackaros

En kapsel på 25 mg innehåller mellan 46,8 och 68,6 mg sackaros

En kapsel på 50 mg innehåller mellan 93,7 och 137,2 mg sackaros

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

15 mg: Små vita/benvita korn i hårda gelatinkapslar storlek 2 med vit ogenomskinlig underdel märkt '15 mg' och genomskinlig överdel märkt 'TOP'.

25 mg: Små vita/benvita korn i hårda gelatinkapslar storlek 1 med vit ogenomskinlig underdel märkt '25 mg' och genomskinlig överdel märkt 'TOP'.

50 mg: Små vita/benvita korn i hårda gelatinkapslar storlek 0 med vit ogenomskinlig underdel märkt '50 mg' och genomskinlig överdel märkt 'TOP'.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över 6 år med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Tilläggsbehandling till barn från 2 års ålder, ungdomar och vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall och för behandling av anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom.

Topiramat är indicerat hos vuxna som profylax av migränhuvudvärk efter noggrann utvärdering av möjliga alternativa behandlingsmetoder. Topiramat är inte avsett för akut behandling.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Det rekommenderas att behandlingen inleds med en låg dos följt av titrering till en effektiv dos. Dosen och titreringshastigheten ska bestämmas av det kliniska svaret.

Det är inte nödvändigt att övervaka plasmakoncentrationerna av topiramater för att optimera behandlingen med Topimax. I sällsynta fall kan tillägg av topiramater till fenytoin kräva en justering av fenytoindosen för att uppnå optimalt kliniskt utfall. Tillägg eller utsättning av fenytoin och karbamazepin vid tilläggsbehandling med Topimax kan kräva dosjustering av Topimax.

Hos patienter med eller utan anamnes på krampanfall eller epilepsi ska antiepileptika (AED), inklusive topiramater, gradvis sättas ut för att minimera risken för krampanfall eller ökad anfallsfrekvens. I kliniska prövningar minskades de dagliga doserna med en veckas mellanrum med 50–100 mg hos vuxna med epilepsi och med 25–50 mg hos vuxna som fick topiramater i doser upp till 100 mg/dag som migränprofylax. I pediatrika kliniska prövningar sattes topiramater gradvis ut under en period på 2–8 veckor.

### Monoterapi vid epilepsi

#### *Allmänt*

När samtidiga AED sätts ut för att uppnå monoterapi med topiramater, ska hänsyn tas till de effekter detta kan få på anfallskontrollen. Om inte säkerhetsöverväganden kräver omedelbart utsättande av samtidigt antiepileptikum, rekommenderas en gradvis minskning av samtidigt antiepileptikum med ungefär en tredjedel av dosen varannan vecka.

När enzyminducerande läkemedel sätts ut, kommer topiramatnivåerna att stiga. En minskning av dosen av Topimax (topiramater) kan krävas om det är kliniskt indicerat.

#### *Vuxna*

Dos och titrering ska bestämmas av det kliniska svaret. Titreringen ska starta med 25 mg varje kväll i 1 vecka. Med 1 eller 2 veckors intervall ökas därefter dosen med 25 eller 50 mg/dag, och ges uppdelat på två dostillfällen. Om patienten inte tolererar titreringsregimen, kan mindre dosökningar eller längre intervall mellan dosökningarna användas.

Rekommenderad initial måldos vid monoterapi med topiramater hos vuxna är 100 mg/dag till 200 mg/dag uppdelat på två dostillfällen. Högsta rekommenderade daglig dos är 500 mg/dag uppdelat på två dostillfällen. En del patienter med refraktära former av epilepsi har tolererat monoterapi med topiramater i doser om 1 000 mg/dag. Dessa doseringsrekommendationer gäller alla vuxna inklusive äldre utan bakomliggande njursjukdom.

#### *Pediatrik population (barn över 6 års ålder)*

Dos och titreringshastighet hos barn ska bestämmas av kliniskt utfall. Behandling av barn över 6 års ålder ska starta med 0,5 till 1 mg/kg varje kväll under den första veckan. Med 1 eller 2 veckors intervall ökas därefter dosen med 0,5 till 1 mg/kg/dag, och ges uppdelat på två dostillfällen. Om barnet inte tolererar titreringsregimen, kan mindre dosökningar eller längre intervall mellan dosökningarna användas.

Rekommenderat initialt måldosområde vid monoterapi med topiramater hos barn över 6 års ålder är 100 mg/dag beroende på kliniskt svar (detta är ca 2,0 mg/kg/dag hos barn 6–16 år).

### Tilläggsbehandling vid epilepsi (partiella anfall med eller utan sekundär generalisering, primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall eller anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom)

#### *Vuxna*

Behandlingen ska starta med 25–50 mg varje kväll i en vecka. Användning av lägre initiala doser har rapporterats, men har inte studerats systematiskt. Med en eller två veckors intervall ökas därefter dosen med 25–50 mg/dag och tas uppdelat på två dostillfällen. En del patienter kan uppnå effekt med dosering en gång per dag.

Som tilläggsbehandling i kliniska prövningar var 200 mg den lägsta effektiva dosen. Vanlig daglig dos är 200–400 mg uppdelat på två dostillfällen.

Dessa doseringsrekommendationer gäller alla vuxna, inklusive äldre, utan bakomliggande njursjukdom (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrik population (barn från 2 års ålder)*

Rekommenderad total daglig dos av Topimax (topiramat) som tilläggsbehandling är ungefär 5 till 9 mg/kg/dag uppdelat på två dostillfällen. Titrationen ska starta vid 25 mg (eller lägre, baserat på ett dosområde mellan 1 och 3 mg/kg/dag) varje kväll under den första veckan. Med 1 eller 2 veckors intervall ökas därefter dosen med 1 till 3 mg/kg/dag (uppdelat på två dostillfällen) för att uppnå optimalt kliniskt svar.

Dagliga doser på upp till 30 mg/kg/dag har studerats och tolererades i allmänhet väl.

#### Migrän

##### *Vuxna*

Rekommenderad total daglig dos av topiramat vid profylaktisk behandling av migränhuvudvärk är 100 mg/dag uppdelat på två dostillfällen. Titrationen ska starta med 25 mg varje kväll i 1 vecka. Dosen ökas därefter med 25 mg/dag med 1 veckas mellanrum. Om patienten inte tolererar titreringsregimen, kan längre intervall mellan dosjusteringarna användas.

En del patienter kan uppleva en förbättring vid en total daglig dos på 50 mg/dag. Patienter har fått en total daglig dos på upp till 200 mg/dag. Denna dos kan vara till fördel för en del patienter, men trots detta bör försiktighet iakttas på grund av ökad incidens av biverkningar.

#### *Pediatrik population*

Topimax (topiramat) rekommenderas inte för behandling eller profylax av migrän hos barn beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

#### Allmänna doseringsrekommendationer för Topimax i särskilda patientpopulationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

Topiramat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) då plasma clearance och renalt clearance av topiramat är minskat. Personer med känd nedsatt njurfunktion kan kräva längre tid för att uppnå steady-state vid varje dos. Halvering av den vanliga start- och underhållsdosen rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Topiramat avlägsnas från plasma vid hemodialys, därför ska en tilläggsdos av Topimax motsvarande ungefär en halv daglig dos ges till patienter med terminal njursvikt de dagar de genomgår hemodialys. Tilläggsdosen ska ges uppdelat på dostillfällen i början och slutet av hemodialysen. Tilläggsdosen kan vara olika stor beroende på egenskaperna hos den dialysutrustning som används (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Topiramat ska ges med försiktighet till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion då clearance av topiramat är minskat.

##### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs hos äldre förutsatt att njurfunktionen är intakt.

##### *Flickor och fertila kvinnor*

Behandling med topiramat ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla epilepsi eller migrän.

Andra behandlingsalternativ ska övervägas för flickor och fertila kvinnor. Behovet av topiramatbehandling i dessa populationer ska omvärderas minst en gång per år (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

### Administreringssätt

Topimax finns som filmdragerade tabletter och en formulering med hårda kapslar. Det rekommenderas att de filmdragerade tablettorna inte bryts. Formuleringen med hårda kapslar ges till patienter som inte kan svälja tabletter, t.ex. barn och äldre.

Topimax hårda kapslar kan sväljas hela eller administreras genom att försiktigt öppna kapseln och strö hela innehållet över en liten mängd (tesked) mjuk mat. Denna blandning av läkemedel och mat ska sväljas omedelbart utan att tuggas. Den får inte sparas för senare användning.

Topimax kan tas utan hänsyn till måltider.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Migränprofylax:

- vid graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

Epilepsi:

- vid graviditet, förutom om det saknas lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel. Det enda undantaget är kvinnor som inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och som planerar en graviditet och är fullt informerade om riskerna med att ta topiramat under graviditeten (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

I situationer då snabb utsättning av topiramat är medicinskt indicerat, rekommenderas lämplig övervakning (se avsnitt 4.2).

Som med övriga AED kan vissa patienter uppleva en ökning av anfallsfrekvens eller nya typer av anfall med topiramat. Dessa fenomen kan vara konsekvensen av en överdos, en minskning av plasmakoncentrationen av AED som används samtidigt, försämring av sjukdomen eller en paradoxal effekt.

Adekvat hydrering är mycket viktigt under tiden topiramat används. Hydrering kan minska risken för njursten (se nedan). Lämplig hydrering före och under aktiviteter såsom träning eller exponering för höga temperaturer kan minska risken för värmerelaterade biverkningar (se avsnitt 4.8).

### Graviditetspreventionsprogram

Topiramat kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar och hämmad fostertillväxt när det administreras till en gravid kvinna.

Vissa data tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn som har exponerats för topiramat in utero, medan andra data inte visar på en sådan ökad risk (se avsnitt 4.6).

### *Fertila kvinnor*

Graviditetstest bör utföras innan behandling med topiramat sätts in hos fertila kvinnor.

Patienten måste vara fullständigt informerad och förstå riskerna som är förenade med användning av topiramat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6). Om kvinnan planerar en graviditet, måste hon känna till att kontakt med specialist krävs för att diskutera byte till alternativa behandlingar innan hon slutar använda preventivmedel. Om kvinnan blir gravid eller tror att hon kan vara gravid måste hon känna till att omedelbar kontakt med en specialist krävs.

### Flickor

Förskrivare måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor som använder topiramat förstår behovet av att kontakta en specialist när flickan får sin första menstruation. Vid den tidpunkten ska patienten och föräldrarna/vårdnadshavarna ges omfattande information om riskerna med topiramatexponering in utero och behovet av att använda högeffektiva preventivmedel så snart det är aktuellt. Behovet av fortsatt topiramatbehandling ska omvärderas och andra behandlingsalternativ ska också övervägas.

Det finns utbildningsmaterial gällande dessa åtgärder för vårdpersonal och patienter (eller föräldrar/vårdnadshavare). Patientguiden måste ges till alla fertila kvinnor som använder topiramat och till föräldrar/vårdnadshavare till flickor. Ett patientkort medföljer i förpackningen till Topimax.

### Oligohidros

Oligohidros (minskad svettning) har rapporterats i samband med användning av topiramat. Minskad svettning och förhöjd kroppstemperatur kan förekomma, speciellt hos små barn som utsätts för hög lufttemperatur.

### Humörförändringar/depression

En ökad incidens av humörförändringar och depression har observerats under behandling med topiramat.

### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade studier med AED har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för topiramat.

I dubbelblinda kliniska prövningar förekom självmordsrelaterade biverkningar (suicidtankar, självmordsförsök och självmord) med en frekvens på 0,5 % hos topiramatbehandlade patienter (46 av 8 652 behandlade patienter) och med nästan 3 gånger högre incidens än hos dem som behandlades med placebo (0,2 %, 8 av 4 045 behandlade patienter).

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende, och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

### Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)) har rapporterats hos patienter som får topiramat (se avsnitt 4.8). Det är rekommenderat att patienter informeras om tecken på allvarliga hudreaktioner. Om SJS eller TEN misstänks ska behandlingen med Topimax avslutas.

### Njursten

Vissa patienter, särskilt de med predisponering för njursten, kan löpa ökad risk för njurstensbildning och därmed förknippade tecken och symtom såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta.

Riskfaktorer för njursten inkluderar tidigare njurstensbildning, familjeanamnes av njursten och hyperkalciuri (se nedan – Metabolisk acidosis och följd tillstånd). Ingen av dessa riskfaktorer kan med säkerhet förutsäga njurstensbildning under behandling med topiramat. Dessutom kan patienter som tar andra läkemedel som är förknippade med njursten löpa ökad risk.

### Nedsatt njurfunktion

Topiramat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min), eftersom plasma- och njurclearance av topiramat är nedsatt. För specifika doseringsrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.2.

### Nedsatt leverfunktion

Topiramamat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom clearance av topiramamat kan vara nedsatt.

### Akut myopi och sekundärt glaukom med trångkammervinkelsyndrom

Ett syndrom bestående av akut myopi förknippad med sekundärt glaukom med trångkammervinkel har rapporterats hos patienter som får topiramamat. Symtomen inkluderar akut insättande försämring av synskärpan och/eller ögonsmärta. De oftalmologiska fynden kan inkludera vissa eller alla av följande: myopi, mydriasis, grund främre kammare, okulär hyperemi (rödhet), koroidalavlossning, retinal pigmentepitelavlossning, makulära striae och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan vara förknippat med supraciliär utgjutning, vilket medför främre förskjutning av lins och iris, med sekundärt glaukom med trångkammervinkel. Symtomen uppkommer vanligtvis inom 1 månad efter initiering av topiramamatbehandling. I motsats till primärt glaukom med trångkammervinkel, vilket är sällsynt hos patienter som är yngre än 40 år, har sekundärt glaukom med trångkammervinkel i samband topiramamat rapporterats hos såväl pediatrika patienter som vuxna. Behandlingen omfattar avbrytande av topiramamatbehandlingen så snabbt som möjligt, enligt behandlade läkares bedömning, och lämpliga åtgärder för att sänka det intraokulära trycket. Dessa åtgärder medför i allmänhet en sänkning av det intraokulära trycket.

Förhöjt intraokulärt tryck av vilken etiologi som helst kan, om det inte behandlas, leda till ett allvarligt förlopp med permanent synförlust.

Det bör avgöras om patienter med anamnes på ögonsjukdomar bör behandlas med topiramamat.

### Synfältsdefekter

Synfältsdefekter har rapporterats hos patienter som får topiramamat oberoende av förhöjt intraokulärt tryck. I kliniska studier var flertalet av dessa händelser reversibla efter utsättning av topiramamat. Om synfältsdefekter uppträder vid något tillfälle under behandling med topiramamat bör utsättning av läkemedlet övervägas.

### Metabolisk acidosis och följd tillstånd

Hyperkloremisk metabolisk acidosis utan anjongap (d.v.s. sänkt serumbikarbonat under det normala referensområdet utan respiratorisk alkalos) är förknippat med topiramamatbehandling. Denna minskning av serumbikarbonat beror på topiramamats hämmande effekt på renalt karbanhydras. Vanligtvis inträffar minskningen av bikarbonat tidigt under behandlingen, även om den kan inträffa när som helst under behandlingen. Dessa minskningar är vanligtvis lindriga till måttliga (genomsnittlig minskning på 4 mmol/l vid doser på 100 mg/dag eller högre hos vuxna och vid ca 6 mg/kg/dag hos pediatrika patienter). I sällsynta fall har patienter haft minskningar till värden under 10 mmol/l. Tillstånd eller behandlingar som predisponerar för acidosis (såsom njursjukdom, allvarlig respiratorisk sjukdom, status epilepticus, diarré, kirurgi, ketogen diet eller vissa läkemedel) kan förstärka de bikarbonatsänkande effekterna av topiramamat.

Kronisk, obehandlad metabolisk acidosis ökar risken för njursten och nefrokalcinos och kan eventuellt leda till osteopeni (se ovan – Njursten).

Kronisk metabolisk acidosis hos pediatrika patienter kan minska tillväxthastigheten. Effekten av topiramamat på benvävnadsrelaterade följd tillstånd har inte systematiskt undersökts i vuxna populationer. En ettårig, öppen studie med pediatrika patienter mellan 6 och 15 år är genomförd (se avsnitt 5.1).

Beroende på bakomliggande tillstånd, rekommenderas lämplig utvärdering inklusive serumbikarbonatnivåer vid behandling med topiramamat. Om tecken eller symptom förekommer (t.ex. Kussmauls andning, dyspné, anorexi, illamående, kräkningar, överdriven trötthet, takykardi eller arytmier) som tyder på metabolisk acidosis, rekommenderas mätning av serumbikarbonat. Om metabolisk acidosis utvecklas och kvarstår, bör en sänkning av dosen eller utsättning av topiramamat (genom nedtrappning) övervägas.

Topiramater bör användas med försiktighet hos patienter med tillstånd eller behandlingar som utgör en riskfaktor för uppkomsten av metabolisk acidos.

#### Försämrad kognitiv funktion

Kognitiv försämring vid epilepsi är multifaktoriell och kan bero på den underliggande etiologin som följd av epilepsin eller antiepileptisk behandling. I litteraturen finns rapporter om försämring av kognitiva funktioner hos vuxna som behandlats med topiramater och som krävde dosminskning eller utsättning av behandlingen. Studier som visar kognitiv utfall hos barn som behandlats med topiramater är emellertid otillräckliga och dess effekt i detta avseende behöver fortfarande klarläggas.

#### Hyperammonemi och encefalopati

Hyperammonemi med eller utan encefalopati har rapporterats vid behandling med topiramater (se avsnitt 4.8). Risken för hyperammonemi vid behandling med topiramater verkar vara dosrelaterad. Hyperammonemi har rapporterats med högre frekvens när topiramater används samtidigt med valproinsyra (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som utvecklar oförklarlig letargi eller förändrad mental status vid monoterapi eller tilläggsbehandling med topiramater, rekommenderas att hyperammonemisk encefalopati övervägs och att halterna av ammoniak mäts.

#### Näringsstillägg

Vissa patienter kan gå ner i vikt vid behandling med topiramater. Det rekommenderas att patienter som behandlas med topiramater kontrolleras med avseende på viktminskning. Kosttillägg eller ökat födointag kan övervägas om patienten förlorar i vikt vid behandling med topiramater.

#### Sackarosintolerans

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Effekter av Topimax på andra antiepileptika

Tillägg av Topimax till andra AED (fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, fenobarbital, primidon) har ingen effekt på deras plasmakoncentrationer vid steady-state, utom hos enstaka patienter där tillägg av Topimax till fenytoin kan medföra en ökning av fenytoins plasmakoncentrationer. Detta kan möjligen bero på en hämning av en specifik enzymform (CYP2C19). Följaktligen bör alla patienter som står på fenytoin och visar kliniska tecken eller symptom på toxicitet få sina fenytoinnivåer övervakade.

En farmakokinetisk interaktionsstudie på patienter med epilepsi indikerade att tillägg av topiramater till lamotrigin inte hade någon effekt på plasmakoncentrationen av lamotrigin vid steady-state vid topiramaterdoserna på 100 till 400 mg/dag. Dessutom förekom ingen förändring av topiramaters plasmakoncentrationer vid steady-state under behandling med eller efter utsättning av lamotriginbehandling (genomsnittlig dos på 327 mg/dag).

Topiramater hämmar enzymet CYP 2C19 och kan störa andra substanser som metaboliseras via detta enzym (t ex diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol).

#### Effekter av andra antiepileptika på Topimax

Fenytoin och karbamazepin minskar plasmakoncentrationen av topiramater. Tillägg eller utsättande av fenytoin eller karbamazepin vid samtidig behandling med Topimax kan kräva dosjustering av den senare. Detta bör ske genom titrering till dess klinisk effekt uppnås. Tillägg eller utsättande av valproinsyra medför inte kliniskt signifikanta förändringar i plasmakoncentrationerna av Topimax och motiverar därför inte någon dosjustering av Topimax. Resultaten av dessa interaktioner sammanfattas nedan:

Samtidigt administrerat AED	AED-koncentration	Topimax-koncentration
Fenytoin	↔ <sup>**</sup>	↓
Karbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproinsyra	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ = Ingen effekt på plasmakoncentration ( $\leq 15\%$  förändring)

\*\* = Plasmakoncentrationer ökar hos enskilda patienter

↓ = Plasmakoncentrationer minskar

NS = Inte studerat

AED = Antiepileptikum

### Andra läkemedelsinteraktioner

#### *Digoxin*

I en engångsdosstudie minskade ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) för serumdigoxin med 12 % på grund av samtidig administrering av Topimax. Den kliniska relevansen av denna observation har inte fastställts. När Topimax läggs till eller sätts ut hos patienter som står på digoxinbehandling, bör noggrann rutinmässig övervakning av serumdigoxin ske.

#### *Centraldämpande läkemedel*

Samtidig administrering av Topimax och alkohol eller andra centraldämpande läkemedel har inte utvärderats i kliniska studier. Det rekommenderas att Topimax inte används tillsammans med alkohol eller andra centraldämpande läkemedel.

#### *Johannesört (Hypericum perforatum)*

Det kan finnas en risk för minskade plasmakoncentrationer och därmed en förlust av effekt som följd vid samtidig administrering av topiramat och johannesört. Inga kliniska studier har genomförts för att utvärdera denna potentiella interaktion.

#### *Systemiska hormonella preventivmedel*

I en farmakokinetisk interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner med samtidigt administrerat p-piller av kombinationstyp innehållande 1 mg noretisteron (NET) plus 35 µg etinylöstradiol (EE), var Topimax, som gavs utan andra läkemedel, i doser på 50 till 200 mg/dag inte förknippat med statistiskt signifikanta förändringar av genomsnittlig exponering (AUC) för någon komponent i p-pillet. I en annan studie var exponeringen för EE statistiskt signifikant minskad i doser på 200, 400 och 800 mg/dag (18 %, 21 % respektive 30 %) när det gavs som tilläggsbehandling till epilepsipatienter som tog valproinsyra. Topimax (50–200 mg/dag hos friska frivilliga och 200–800 mg/dag hos epilepsipatienter) påverkade inte exponeringen för NET signifikant i någon av de två studierna. Även om det förekom en dosberoende minskning av EE-exponeringen i doser på 200–800 mg/dag (hos epilepsipatienter), fanns det ingen signifikant dosberoende förändring av EE-exponeringen i doser på 50–200 mg/dag (hos friska frivilliga). Den kliniska betydelsen av förändringarna är inte känd. Risken för minskad antikonceptionell effekt och ökade genombrottsblödningar bör beaktas hos patienter som tar systemiska hormonella preventivmedel tillsammans med Topimax. Patienter ska uppmanas att rapportera eventuella förändringar i blödningsmönstret. Den antikonceptionella effekten kan minska även utan genombrottsblödningar. Kvinnor som använder systemiska hormonella preventivmedel ska rådas att även använda ett barriärskydd.

#### *Litium*

Hos friska frivilliga försökspersoner observerades en minskning (18 % för AUC) i systemisk exponering för litium vid samtidig administrering av topiramat 200 mg/dag. Hos patienter med bipolär sjukdom var farmakokinetiken för litium oförändrad under behandling med topiramat vid doser på 200 mg/dag. Efter topiramatdoser på upp till 600 mg/dag observerades dock en ökning i systemisk exponering (26 % för AUC). Litiumnivåerna ska övervakas vid samtidig administrering av topiramat.



### *Risperidon*

Läkemedelsinteraktionsstudier som genomfördes med engångsdoser till friska frivilliga försökspersoner och upprepade doser till patienter med bipolär sjukdom gav likartade resultat. När det administrerades samtidigt som topiramat i stigande doser på 100, 250 och 400 mg/dag skedde en minskning av risperidons (administrerat i doser från 1 till 6 mg/dag) systemiska exponering (16 % och 33 % för AUC vid steady-state vid doserna 250 respektive 400 mg/dag). Skillnaderna i AUC för den totala aktiva fraktionen mellan behandling med risperidon ensamt och kombinationsbehandling med topiramat var dock inte statistiskt signifikanta. Minimala förändringar i farmakokinetiken för den totala aktiva fraktionen (risperidon plus 9-hydroxirisperidon) och inga förändringar för 9-hydroxirisperidon observerades. Det skedde inga signifikanta förändringar i den systemiska exponeringen för risperidons totala aktiva del eller för topiramat. När topiramat lades till existerande risperidonbehandling (1-6 mg/dag) rapporterades biverkningar mer frekvent än innan topiramat (250-400 mg/dag) introducerades (90 % respektive 54 %). De mest frekvent rapporterade biverkningarna då topiramat lades till risperidonbehandling var: somnolens (27 % och 12 %), parestesier (22 % och 0 %) och illamående (18 % respektive 9 %).

### *Hydroklortiazid (HCTZ)*

En läkemedelsinteraktionsstudie som genomfördes med friska frivilliga försökspersoner utvärderade farmakokinetiken vid steady-state för HCTZ (25 mg var 24:e tim) och topiramat (96 mg var 12:e tim) när de administrerades ensamma och tillsammans. Resultaten från denna studie indikerar att topiramats  $C_{max}$  ökade med 27 % och AUC ökade med 29 % när HCTZ adderades till topiramat. Den kliniska betydelsen av denna förändring är inte känd. Tillägg av HCTZ vid topiramatbehandling kan kräva en justering av topiramatdosen. Farmakokinetiken vid steady-state för HCTZ påverkades inte signifikant av samtidig administrering av topiramat. Kliniska laboratorieresultat indikerar minskningar av serumkalium efter administrering av topiramat eller HCTZ, vilka var större när HCTZ och topiramat administrerades samtidigt.

### *Metformin*

En läkemedelsinteraktionsstudie som genomfördes på friska frivilliga försökspersoner utvärderade farmakokinetiken vid steady-state för metformin och topiramat i plasma när metformin gavs ensamt och när metformin och topiramat gavs samtidigt. Resultaten från denna studie indikerade att metformins genomsnittliga  $C_{max}$  och genomsnittliga  $AUC_{0-12h}$  ökade med 18 % respektive 25 %, medan CL/F minskade med 20 % när metformin administrerades tillsammans med topiramat. Topiramat påverkade inte  $t_{max}$  för metformin. Den kliniska betydelsen av topiramats effekt på metformins farmakokinetik är oklar. Oral plasmaclearance för topiramat tycks minska när det administreras tillsammans med metformin. Storleken på förändringen av clearance är inte känd. Den kliniska betydelsen av metformins effekt på topiramats farmakokinetik är oklar.

När Topimax läggs till eller sätts ut hos patienter som står på metforminbehandling, bör noggrann rutinmässig övervakning ske med avseende på adekvat kontroll av deras diabetesstatus.

### *Pioglitazon*

En läkemedelsinteraktionsstudie som genomfördes med friska frivilliga försökspersoner utvärderade farmakokinetiken vid steady-state för topiramat och pioglitazon när de administrerades ensamma och tillsammans. En minskning på 15 % av  $AUC_{\tau,ss}$  för pioglitazon utan någon förändring av  $C_{max,ss}$  observerades. Detta fynd var inte statistiskt signifikant. Dessutom noterades en minskning på 13 % och 16 % av  $C_{max,ss}$  respektive  $AUC_{\tau,ss}$  för den aktiva hydroximetaboliten, liksom en minskning på 60 % av  $C_{max,ss}$  och  $AUC_{\tau,ss}$  för den aktiva ketometaboliten. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd. När Topimax läggs till pioglitazonbehandling eller pioglitazon läggs till Topimax - behandling, bör noggrann rutinmässig övervakning av patienterna ske med avseende på adekvat kontroll av deras diabetesstatus.

### *Glibenklamid*

En läkemedelsinteraktionsstudie som genomfördes på patienter med typ 2-diabetes utvärderade farmakokinetiken vid steady-state för glibenklamid (5 mg/dag) ensamt och tillsammans med topiramat (150 mg/dag). Det skedde en minskning på 25 % av  $AUC_{24}$  för glibenklamid vid administrering av topiramat. Den systemiska exponeringen för de aktiva metaboliterna, 4-*trans*-hydroxi-glyburid (M1)

och 3-*cis*-hydroxiglyburid (M2), minskade också med 13 % respektive 15 %. Farmakokinetiken vid steady-state för topiramamat var opåverkad av samtidig administrering av glibenklamid.

När topiramamat läggs till glibenklamidbehandling eller glibenklamid läggs till topiramamatbehandling, bör noggrann rutinmässig övervakning av patienterna ske med avseende på adekvat kontroll av deras diabetesstatus.

### Övriga interaktioner

#### *Läkemedel som predisponerar för njursten*

Topimax kan, när det används tillsammans med andra läkemedel som predisponerar för njursten, öka risken för njursten. När Topimax används bör läkemedel som dessa undvikas, eftersom de kan skapa en fysiologisk miljö som ökar risken för njurstensbildning.

#### *Valproinsyra*

Samtidig administrering av topiramamat och valproinsyra har varit förknippad med hyperammonemi med eller utan encefalopati hos patienter som har tolererat något av läkemedlen var för sig. I de flesta fall lindrades symtomen och tecknen när något av läkemedlen sattes ut (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.8). Denna biverkning beror inte på en farmakokinetisk interaktion.

Hypotermi, definierat som en oavsiktlig sänkning av den inre kroppstemperaturen till  $<35^{\circ}\text{C}$ , har rapporterats i samband med samtidig användning av topiramamat och valproinsyra (VPA), både i samband med hyperammonemi och vid frånvaro av hyperammonemi. Denna biverkning hos patienter som samtidigt använder topiramamat och valproat kan uppträda efter att topiramamatbehandling har påbörjats eller efter att den dagliga dosen av topiramamat har ökat.

#### *Warfarin*

Minskad protrombintid/internationellt normaliserat ratio (PT/INR) har rapporterats hos patienter behandlade med topiramamat i kombination med warfarin. INR ska därför noggrant övervakas hos patienter som samtidigt behandlas med topiramamat och warfarin.

### Ytterligare farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier

Det har genomförts kliniska studier för att utvärdera den potentiella farmakokinetiska läkemedelsinteraktionen mellan topiramamat och andra läkemedel. Förändringar i  $C_{\max}$  eller AUC till följd av interaktioner sammanfattas nedan. Den andra kolumnen (koncentration av samtidigt läkemedel) beskriver vad som händer med koncentrationen av det samtidiga läkemedel som anges i den första kolumnen när topiramamat läggs till. Den tredje kolumnen (koncentration av topiramamat) beskriver hur den samtidiga administreringen av ett läkemedel som anges i den första kolumnen förändrar koncentrationen av topiramamat.

<b>Sammanfattning av resultat från ytterligare kliniska farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier</b>		
<b>Samtidigt läkemedel</b>	<b>Koncentration av samtidigt läkemedel<sup>a</sup></b>	<b>Koncentration av topiramamat<sup>a</sup></b>
Amitriptylin	↔ 20 % ökning av $C_{\max}$ och AUC för nortriptylinmetabolit	NS
Dihydroergotamin (oralt och subkutant)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31 % ökning av AUC för den reducerade metaboliten	NS
Propranolol	↔ 17 % ökning av $C_{\max}$ för 4-OH propranolol (TPM 50 mg var 12:e timme)	9 % och 16 % ökning av $C_{\max}$ , 9 % och 17 % ökning av AUC (40 respektive 80 mg propranolol var 12:e timme)

Sammanfattning av resultat från ytterligare kliniska farmakokinetiska läke medelsinteraktionsstudier		
Samtidigt läke medel	Koncentration av samtidigt läke medel <sup>a</sup>	Koncentration av topiramat <sup>a</sup>
Sumatriptan (oralt och subkutant)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25 % minskning av AUC för diltiazem och 18 % minskning av DEA och ↔ för DEM*	20 % ökning av AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16 % ökning av AUC (TPM 50 mg var 12:e timme) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> = %-värden är förändringar av behandlingens genomsnittliga C<sub>max</sub> eller AUC med avseende på monoterapi

↔ = Ingen effekt på C<sub>max</sub> och AUC (≤15 % förändring) av modersubstansen

NS = Inte studerat

\*DEA = Desacetyldiltiazem, DEM = N-demetyldiltiazem

<sup>b</sup> = AUC för flunarizin ökade 14 % hos patienter som enbart tog flunarizin. Exponeringsökningen kan tillskrivas ackumulering under tiden steady-state uppnås.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Risk relaterad till epilepsi och antiepileptika (AED) i allmänhet. Specialistråd angående de potentiella riskerna för ett foster som både epileptiska anfall och antiepileptisk behandling orsakar ska ges till fertila kvinnor, och särskilt till kvinnor som planerar att bli gravida och kvinnor som är gravida. Behovet av behandling med antiepileptika ska ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandlas för epilepsi bör plötsligt utsättande av behandling med antiepileptika undvikas eftersom det kan leda till genombrottsanfall med allvarliga konsekvenser för kvinnan och fostret. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än för monoterapi, beroende på involverade antiepileptika.

##### Risk relaterad till topiramat

Topiramat är teratogent hos mus, råtta och kanin (se avsnitt 5.3). Hos råtta passerar topiramat placentabarriären.

Hos människa passerar topiramat placenta och liknande koncentrationer har rapporterats i navelsträngen och moderns blod.

Kliniska data från graviditetsregister indikerar att spädbarn som har exponerats in utero för topiramat som monoterapi har:

##### Allvarlig medfödd missbildning och hämmad fostertillväxt

- En ökad risk för medfödda missbildningar (i synnerhet läpp/gomspalt, hypospadi och anomalier som omfattar olika organsystem) efter exponering under den första trimestern. Data från "North American Antiepileptic Drug"-registret för topiramat som monoterapi visade en cirka tre gånger högre förekomst av större medfödda missbildningar (4,3 %) jämfört med en referensgrupp som inte använde AED (1,4 %). Data från en observationell populationsbaserad registerstudie från de nordiska länderna visar på en 2 till 3 gånger högre prevalens av allvarliga medfödda missbildningar (upp till 9,5 %) jämfört med hos en referensgrupp som inte tog antiepileptika (3,0 %). Dessutom indikerar data från andra studier att det, jämfört med monoterapi, finns en ökad risk för teratogena effekter i samband med användning av antiepileptika i kombinationsterapi. Risken har rapporterats vara dosberoende. Effekterna har observerats för alla doser. Hos kvinnor som behandlas med topiramat och som har fått ett barn med en medfödd

missbildning verkar det finnas en ökad risk för missbildningar i efterföljande graviditeter vid exponering för topiramat.

- En högre förekomst av låg födelsevikt (< 2 500 gram) jämfört med en referensgrupp.
- En högre förekomst av att vara liten för gestationsåldern (SGA, definierat som födelsevikt under den 10:e percentilen korrigerat för gestationsåldern och stratifierat efter kön). I The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry var risken för SGA hos barn till kvinnor som fick topiramat 18 % jämfört med 5 % hos barn till kvinnor utan epilepsi som inte fick ett antiepileptikum. De långsiktiga konsekvenserna av SGA-resultaten kunde inte fastställas.

#### Neuropsykiatrisk funktionsnedsättning

- Data från två observationella populationsbaserade registerstudier genomförda i väsentligen samma datauppsättning från de nordiska länderna tyder på att det kan finnas en 2 till 3 gånger högre prevalens av autismspektrumstörningar, intellektuell funktionsnedsättning eller ADHD. Studierna inkluderade nästan 300 barn till mammor med epilepsi som exponerades för topiramat in utero, och jämfördes med barn till mammor med epilepsi som inte exponerades för ett antiepileptikum. Data från en tredje observationell kohortstudie från USA tyder inte på en ökad kumulativ incidens av sådana utfall vid 8 års ålder hos cirka 1 000 barn till mödrar med epilepsi som exponerades för topiramat in utero jämfört med hos barn till mödrar med epilepsi som inte exponerades för ett antiepileptikum.

#### *Indikation epilepsi*

- Topiramat är kontraindicerat vid graviditet, förutom om det saknas lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).
- Kvinnan måste vara fullständigt informerad om och införstådd med riskerna att använda topiramat under graviditet. Detta inkluderar diskussion om riskerna med okontrollerad epilepsi för graviditeten.
- Om en kvinna planerar att bli gravid ska man försöka att byta till en lämplig alternativ behandling innan preventivmedel sätts ut.
- Om en kvinna som behandlas med topiramat blir gravid, ska hon omedelbart remitteras till specialist för att ompröva behandling med topiramat och överväga andra behandlingsalternativ.
- Om topiramat används under graviditeten ska patienten remitteras till en specialist för utvärdering och rådgivning angående den exponerade graviditeten. Noggrann prenatal övervakning ska utföras.

#### *Indikation profylax av migränhuvudvärk*

Topiramat är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Fertila kvinnor (alla indikationer)*

Topiramat är kontraindicerat till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel. Det enda undantaget är kvinnor med epilepsi som inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och som planerar en graviditet och är fullt informerad om riskerna med att ta topiramat under graviditeten (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

Minst ett högeffektivt preventivmedel (t.ex. spiral) eller två kompletterande former av preventivmedel inklusive en barriärmetod ska användas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5) under behandlingen och i minst 4 veckor efter att behandlingen med Topimax har avslutats.

Andra behandlingsalternativ ska övervägas för fertila kvinnor.

Graviditetstest bör utföras innan behandling med topiramat sätts in hos fertila kvinnor.

Patienten måste vara fullständigt informerad och förstå riskerna som är förenade med användning av topiramat under graviditet. Detta inkluderar behovet av en specialistkonsultation om kvinnan planerar en graviditet och av omedelbar kontakt med en specialist om hon blir gravid eller tror att hon kan vara gravid och tar topiramat.

För kvinnor med epilepsi ska riskerna med okontrollerad epilepsi för graviditeten också beaktas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

För flickor (se avsnitt 4.4).

#### Amning

Djurstudier har visat att topiramats utsöndras i mjölk. Utsöndringen av topiramats i bröstmjölk hos människa har inte utvärderats i kontrollerade studier. Begränsade observationer hos patienter tyder på en omfattande utsöndring av topiramats i human bröstmjölk. Effekter som har observerats hos ammade nyfödda/spädbarn till behandlade mödrar omfattar diarré, dåsighet, irritabilitet och otillräcklig viktökning. Därför måste beslut fattas om amningen ska avbrytas eller om man ska avstå från/sätta ut behandlingen med topiramats med hänsyn taget till fördelen för barnet att ammas och fördelen med topiramatsbehandling för kvinnan (se avsnitt 4.4).

#### Fertilitet

Djurstudier visade inte någon nedsatt fertilitet orsakad av topiramats (se avsnitt 5.3). Effekten av topiramats på human fertilitet har inte fastställts.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Topimax har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Topiramats verkar på det centrala nervsystemet och kan ge dåsighet, yrsel eller andra relaterade symtom. Det kan även orsaka synstörningar och/eller dimsyn. Dessa biverkningar kan eventuellt vara farliga för patienter som framför fordon eller använder maskiner, i synnerhet fram till dess den enskilda patientens upplevelse av läkemedlet är känd.

### **4.8 Biverkningar**

Topiramats säkerhet utvärderades från en klinisk prövningsdatabas bestående av 4 111 patienter (3 182 stod på topiramats och 929 på placebo) som deltog i 20 dubbelblinda prövningar respektive 2 847 patienter som deltog i 34 öppna prövningar med topiramats som tilläggsbehandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, partiella anfall, anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom, monoterapi vid ny eller nyligen diagnostiserad epilepsi eller migränprofylax. De flesta biverkningar var lindriga till måttliga. De biverkningar som identifierades i kliniska prövningar och vid erfarenhet efter godkännandet för försäljning (anges med ”\*\*”) listas efter deras incidens i kliniska prövningar i tabell 1. Angivna frekvenser är följande:

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

De vanligaste biverkningarna (de med en incidens på > 5 % och större än vad som observerades med placebo vid minst en indikation i dubbelblinda kontrollerade studier med topiramats) omfattar: anorexi, minskad aptit, bradyfreni, depression, expressiv språkstörning, insomni, onormal koordination, störd uppmärksamhet, yrsel, dysartri, dysgeusi, hypestesi, letargi, minnesförsämring, nystagmus, parestesi, somnolens, tremor, diplopi, dimsyn, diarré, illamående, trötthet, irritabilitet och viktnedgång.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	naso-faryngit*				
Blodet och lymfsystemet		anemi	leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili	neutropeni*	

Tabell 1: Biverkningar av topiramat					
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		överkänslighet			allergiskt ödem*
Metabolism och nutrition		anorexi, minskad aptit	metabolisk acidosis, hypokalemi, ökad aptit, polydipsi	hyperkloremisk acidosis, hyperammonemi*, hyperammonemisk encefalopati*	
Psykiska störningar	depression	bradyfreni (långsamma förstånds och känslomässiga funktioner), insomni, expressiv språkstörning, ångest, förvirringstillstånd, desorientering, aggression, humörförändring, agitation, humörsvängningar, nedstämdhet, vrede, onormalt beteende	självmordstankar, självmordsförsök, hallucination, psykotisk störning, hörselhallucination, synhallucination, apati, avsaknad av spontant tal, sömnstörning, affektlabilitet, minskad libido, rastlöshet, gråt, dysfemi, euforisk sinnesstämning, paranoia, perseveration, panikattack, gråtmildhet, lässtörning, insomnings-svårigheter, flack affekt, onormalt tänkande, förlust av libido, håglöshet, svårigheter att vidmakthålla sömnen, distraherbarhet, för tidigt uppvaknande, panikreaktion, förhöjd sinnesstämning	mani, paniksyndrom, känsla av förtvivlan*, hypomani,	
Centrala och perifera nervsystemet	parestesi, somnolens, yrsel	störd uppmärksamhet, minnesförsämring, amnesi, kognitiv störning, mental försämring, försämrade psykomotoriska färdigheter, kramper, onormal koordination, tremor, letargi, hypestesi, nystagmus,	minskad medvetandegrad, grand mal-anfall, defekt synfält, komplexa partiella anfall, talstörning, psykomotorisk hyperaktivitet, synkope, sensorisk störning, dregling, hypersomni, afasi, repetitivt tal, hypokinesi, dyskinesi, postural yrsel, dålig sömnkvalitet,	apraxi, sömnstörning vid dygnsrytmstörning, hyperestesi, nedsatt luktförmåga, avsaknad av luktsinne, essentiell tremor, akinesi, okänslighet för stimuli	

Tabell 1: Biverkningar av topiramat					
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		smakrubbing, balans-rubbing, dysartri, intensions-tremor, sedering	brännande känsla, sensorisk förlust, felaktig luktförnimmelse, cerebellärt syndrom, dysestesi, nedsatt smakförnimmelse, stupor, klumpighet, aura, förlorad smakförnimmelse, dysgrafi, dysfasi, perifer neuropati, presynkope, dystoni, myrkrypningar		
Ögon		dimsyn, diplopi, synstörning	minskad synskärpa, skotom, myopi*, onormal känsla i ögonen*, torra ögon, fotofobi, blefarospasm, ökad tårproduktion, fotopsi, mydriasis, presbyopi	ensidig blindhet, övergående blindhet, glaukom, ackommodationsstörning, förändrat djupseende, flimmerskotom, ögonlocksödem*, nattblindhet, amblyopi	glaukom med trång kammarvinkel*, makulopati*, ögonrörelsestörning*, bindhinneödem*, uveit
Öron och balansorgan		vertigo, tinnitus, öronvärk	dövhet, ensidig dövhet, neurosensorisk dövhet, obehag i öronen, försämrad hörsel		
Hjärtat			dradykardi, sinusbradykardi, palpitationer		
Blodkärl			hypotension, ortostatisk hypotension, rodnad, värmevallning	Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné, näsblödning, nästäppa, rinorré, hosta*	ansträngningsdyspné, paranasal sinushypersekretion, dysfoni		
Magtarmkanalen	illamående, diarré	kräkningar, förstoppning, övre buksmärtor, dyspepsi, buksmärtor, muntorrhet, magobehag, oral parestesi, gastrit, bukobehag	pankreatit, flatulens, gastroesofagal refluxsjukdom, nedre buksmärtor, oral hypestesi, gingival blödning, uppspänd buk, epigastriskt obehag, öm buk,		

Tabell 1: Biverkningar av topiramat					
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			saliv-hypersekretion, oral smärta, dålig andedräkt, glossodyn		
Lever och gallvägar				hepatit, levers vikt	
Hud och subkutan vävnad		alopeci, hudutslag, klåda	anhidros, facial hypestesi, urtikaria, erytem, generell klåda, makulära utslag, hudmissfärgningar, allergisk dermatit, svullet ansikte	Stevens-Johnsons syndrom*, erythema multiforme*, onormal hudlukt, periorbitalt ödem*, lokal urtikaria	toxisk epidermal nekrolys*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		artralgi, muskelkramp, myalgi, muskelryckningar, muskelsvaghet, muskuloskeletal bröstsmärta	ledsvullnad*, muskuloskeletal stelhet, flanksmärta, muskeltrötthet	extremitetsobehag*	
Njurar och urinvägar		njursten, pollakisuri, dysuri, nefrokalcinos*	urinsten, urininkontinens, hematuri, inkontinens, miktions-trängningar, njurkolik, njursmärta	uretärsten, renal tubulär acidosis*	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			erektil dysfunktion, sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	pyrexia, asteni, irritabilitet, gångrubbning, känsla av att vara onormal, sjukdomskänsla	hypertermi, törst, influensaliknande sjukdom*, tröghet, perifer kyla, berusningskänsla, nervositet	ansiktsödem	
Undersökningar	viktminskning	viktökning*	förekomst av kristaller i urin, onormalt tandemgångstest, minskat antal vita blodkroppar, förhöjda leverenzym	minskat blodbikarbonat	
Sociala förhållanden			inlärnings-svårigheter		

\* Identifierad som en biverkning i spontana rapporter efter godkännandet för försäljning. Dess frekvens beräknades baserat på förekomsten i kliniska provningar eller beräknades om händelsen inte förekom i kliniska provningar.

Medfödda missbildningar och hämrad fostertillväxt (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6).



### Pediatrisk population

De biverkningar som rapporterades oftare ( $\geq 2$  gånger) hos barn än hos vuxna i dubbelblinda kontrollerade studier omfattar:

- minskad aptit
- ökad aptit
- hyperkloremisk acidosis
- hypokalemi
- onormalt beteende
- aggression
- apati
- insomningssvårigheter
- självmordstankar
- störd uppmärksamhet
- letargi
- sömnstörning vid störd dygnsrytm
- dålig sömnkvalitet
- ökad tårproduktion
- sinusbradykardi
- känsla av att vara onormal
- gånggrubbning.

De biverkningar som rapporterades hos barn men inte hos vuxna i dubbelblinda kontrollerade studier omfattar:

- eosinofili
- psykomotorisk hyperaktivitet
- vertigo
- kräkningar
- hypertermi
- pyrexia
- inlärningssvårigheter.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Tecken och symtom

Överdoser av topiramater har rapporterats. Tecken och symtom omfattar kramper, dåsighet, talstörningar, dimsyn, dubbelseende, avtrubning, letargi, onormal koordination, stupor, hypotoni, buksmärta, agitation, yrsel och depression. De kliniska konsekvenserna var i de flesta fall inte svåra, men dödsfall har rapporterats efter överdoser av flera läkemedel inklusive topiramater.

Överdoser av topiramater kan resultera i svår metabolisk acidosis (se avsnitt 4.4).

### Behandling

I händelse av överdos ska topiramaterbehandlingen avbrytas och allmän understödande behandling ges tills klinisk toxicitet har minskat eller gått tillbaka. Patienten ska vara väl hydrerad. Hemodialys har

visats vara ett effektivt sätt att avlägsna topiramater ur kroppen. Andra åtgärder kan också vidtas efter läkares bedömning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX11.

Topiramater klassificeras som en sulfamatsubstituerad monosackarid. Den exakta mekanismen med vilken topiramater utövar sina antiepileptiska och migränprofylaktiska effekter är inte känd. Elektrofysiologiska och biokemiska studier på odlade neuron har identifierat tre egenskaper som kan bidra till topiramaters antiepileptiska effekt.

De aktionspotentialer som alstrades upprepade gånger genom förlängd depolarisering av neuronerna blockerades av topiramater på ett tidsberoende sätt, vilket tyder på en tillståndsberoende blockering av natriumkanaler. Topiramater ökade den frekvens med vilken gamma-aminosmörtsyra (GABA) aktiverade GABA<sub>A</sub>-receptorer och ökade förmågan hos GABA att inducera ett flöde av kloridjoner in i neuronerna, vilket tyder på att topiramater potentierar aktiviteten hos denna hämmande neurotransmittor.

Denna effekt blockerades inte av flumazenil, en bensodiazepinantagonist, och inte heller ökade topiramater längden på kanalöppningstiden, vilket skiljer topiramater från barbiturater som modulerar GABA<sub>A</sub>-receptorer.

Eftersom topiramaters antiepileptiska profil skiljer sig markant från den hos bensodiazepiner, kan det modulera en bensodiazepinkänslig subtyp av GABA<sub>A</sub>-receptorn. Topiramater motverkade förmågan hos kainat att aktivera kainat/AMPA (alfa-amino-3-hydroxi-5-metylisoxazol-4-propionsyra)-subtypen av exciterande aminosyra (glutamat)-receptorn, men hade ingen märkbar effekt på aktiviteten hos N-metyl-D-aspartat (NMDA) i NMDA-receptorsubtypen. Dessa effekter av topiramater var koncentrationsberoende i området 1 µM till 200 µM, med lägsta aktivitet observerad vid 1 µM till 10 µM.

Dessutom hämmar topiramater vissa karbanhydras-isoenzymer. Denna farmakologiska effekt är mycket svagare än den hos acetazolamid, en känd karbanhydrashämmare, och den anses inte vara en viktig del av topiramaters antiepileptiska aktivitet.

I djurstudier utövar topiramater antikonvulsiv aktivitet hos råttor och mus i MES-tester ("maximal electroshock seizure") och är effektivt i gnagarmodeller på epilepsi, vilka omfattar toniska och absenslika anfall hos spontant epileptisk råttor (SER) och toniska och kloniska anfall som induceras hos råttor genom stimulering av amygdala eller genom global ischemi. Topiramater har endast svag effekt när det gäller att blockera kloniska anfall som inducerats av GABA<sub>A</sub>-receptorantagonisten pentylenetetrazol.

Studier på mus som samtidigt får topiramater och karbamazepin eller fenobarbital visade synergistisk antikonvulsiv aktivitet, medan kombination med fenytoin visade additiv antikonvulsiv aktivitet. I välkontrollerade provningar med tilläggsbehandling har ingen korrelation visats mellan de lägsta plasmakoncentrationerna av topiramater och dess kliniska effekt. Inga tecken på tolerans har visats hos människor.

#### Absenser

Två små enarmade studier utfördes med barn i åldern 4-11 år (CAPSS-326 och TOPAMAT-ABS-001). En inkluderade 5 barn och den andra inkluderade 12 barn innan den avbröts i förtid på grund av brist på terapeutiskt svar. Doserna som användes i dessa studier var upp till ca 12 mg/kg i studie TOPAMAT-ABS-001, och maximalt den lägsta av 9 mg/kg/dag eller 400 mg/dag i studie CAPSS-326. Dessa studier gav inte tillräckliga bevis för att dra några slutsatser om effekt och säkerhet hos barn.

### Monoterapi til patienter mellan 6 och 15 år med nydebuterad eller nylig epilepsi

En ettårig, öppen studie med pediatrika patienter mellan 6 och 15 år med 63 individer med nylig eller nydebuterad epilepsi genomfördes för att utvärdera effekterna av topiramat (28 individer) kontra levetiracetam på tillväxt, utveckling och benmineralisering. Fortsatt tillväxt observerades i båda behandlingsgrupperna men topiramatgruppen visade en statistiskt signifikant minskning i medelvärdet för årlig förändring från baseline för kroppsvikt och bentäthet jämfört med levetiracetamgruppen. En liknande trend sågs också för längd och tillväxthastighet men var inte statistiskt signifikant. Tillväxtrelaterade förändringar var varken kliniskt signifikanta eller behandlingsbegränsande. Andra förväxlingsfaktorer kan inte uteslutas.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Formuleringarna med den filmdragerade tabletten och den hårda kapseln är bioekvivalenta.

Topiramats farmakokinetiska profil jämfört med andra AED visar lång halveringstid i plasma, linjär farmakokinetik, huvudsakligen renalt clearance, frånvaro av signifikant proteinbindning och avsaknad av kliniskt relevanta aktiva metaboliter.

Topiramat är inte en potent inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer, kan administreras oberoende av måltider och rutinmässig övervakning av topiramatkoncentrationer i plasma är inte nödvändigt. I kliniska studier fanns inget konsekvent samband mellan plasmakoncentrationer och effekt eller biverkningar.

### Absorption

Topiramat absorberas snabbt och väl. Efter oral administrering av 100 mg topiramat till friska frivilliga försökspersoner uppnåddes en genomsnittlig högsta plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på 1,5 µg/ml inom 2 till 3 timmar ( $T_{max}$ ).

Baserat på återvinning av radioaktivitet från urinen var den genomsnittliga absorptionen av en 100 mg oral dos av  $^{14}C$ -topiramat minst 81 %. Mat hade ingen kliniskt signifikant effekt på topiramats biotillgänglighet.

### Distribution

I allmänhet binds 13 till 17 % av topiramat till plasmaproteiner. Man har observerat ett bindningsställe med låg kapacitet för topiramat i/på erythrocyter, vilket mätas vid plasmakoncentrationer över 4 µg/ml. Distributionsvolymen varierade omvänt med dosen. Den genomsnittliga synliga distributionsvolymen var 0,80 till 0,55 l/kg för en engångsdos på 100 till 1 200 mg. Man upptäckte en könsskillnad i distributionsvolym, där kvinnors värden är ca 50 % av männens. Detta tillskrevs den högre procenten kroppsfett hos kvinnliga patienter och har ingen klinisk konsekvens.

### Metabolism

Topiramat metaboliseras inte i så hög utsträckning (~20 %) hos friska frivilliga försökspersoner. Det metaboliseras upp till 50 % hos patienter som får samtidig antiepileptikabehandling med kända inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer. Sex metaboliter som bildas genom hydroxylering, hydrolys och glukuronidering har isolerats, karakteriserats och identifierats från plasma, urin och feces hos människa. Varje metabolit utgör mindre än 3 % av den totala radioaktivitet som utsöndras efter administrering av  $^{14}C$ -topiramat. Två metaboliter som behöll större delen av topiramats struktur testades och visade sig ha obetydlig eller ingen antikonvulsiv aktivitet.

### Eliminering

Hos människa är den viktigaste elimineringsvägen för oförändrat topiramat och dess metaboliter via njurarna (minst 81 % av dosen). Ungefär 66 % av dosen av  $^{14}C$ -topiramat utsöndrades oförändrad i urinen inom fyra dagar. Efter dosering två gånger per dag av 50 mg och 100 mg topiramat, var genomsnittlig renalt clearance ca 18 ml/min respektive 17 ml/min. Det finns bevis på renal tubulär reabsorption av topiramat. Detta stöds av studier på råttor där topiramat administrerades samtidigt som

probenecid och en signifikant ökning av topiramats renala clearance observerades. Total plasmaclearance hos människa är ca 20 till 30 ml/min efter oral administrering.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Topiramat visar liten variation mellan patienter när det gäller plasmakoncentrationer och har därför förutsägbar farmakokinetik. Topiramats farmakokinetik är linjär med konstant plasmaclearance och arean under plasmakoncentrationskurvan ökar på ett dosproportionellt sätt i området 100 till 400 mg som oral engångsdos till friska frivilliga försökspersoner. Patienter med normal njurfunktion kan behöva 4 till 8 dagar för att uppnå steady-state för plasmakoncentrationer. Genomsnittlig  $C_{max}$  efter upprepade orala doser på 100 mg två gånger per dag till friska frivilliga försökspersoner var 6,76 µg/ml. Efter administrering av upprepade doser på 50 mg och 100 mg topiramat två gånger per dag, var den genomsnittliga elimineringshalveringstiden ca 21 timmar.

#### Användning med andra AED

Samtidig administrering av upprepade doser av topiramat, 100 till 400 mg två gånger per dag, och fenytoin eller karbamazepin visar dosproportionella ökning av plasmakoncentrationerna av topiramat.

#### Nedsatt njurfunktion

Topiramats plasmaclearance och renala clearance minskar hos patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min). Till följd av detta förväntas högre plasmakoncentrationer vid steady-state för en given dos hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med dem som har normal njurfunktion. Dessutom kan patienter med nedsatt njurfunktion kräva längre tid för att uppnå steady-state vid varje dos. Hos patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion, rekommenderas hälften av den vanliga start- och underhållsdosen.

Topiramat avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys. En utdragen period med hemodialys kan orsaka att koncentrationen av topiramat sjunker till nivåer under det som är krävs för att upprätthålla en antiepileptisk effekt. För att undvika hastiga sänkningar av topiramatkonzentrationen i plasma under hemodialys kan en kompletterande dos av topiramat krävas. Själva justeringen bör ta hänsyn till 1) dialystiden, 2) clearance-hastigheten av dialysystemet som används, samt 3) effektivt renalt clearance av topiramat hos patienten som dialyseras.

#### Nedsatt leverfunktion

Topiramats plasmaclearance minskar i genomsnitt med 26 % hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion. Därför ska topiramat ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

#### Äldre

Topiramats plasmaclearance är oförändrad hos äldre patienter utan bakomliggande njursjukdom.

#### Pediatrisk population (farmakokinetik upp till 12 års ålder)

Topiramats farmakokinetik hos barn, liksom hos vuxna som får tilläggsbehandling, är linjär med en clearance som är dosoberoende och plasmakoncentrationer vid steady-state som ökar proportionellt med dosen. Barn har dock högre clearance och kortare elimineringshalveringstid. Följaktligen kan topiramats plasmakoncentrationer för samma dos i mg/kg vara lägre hos barn jämfört med vuxna. Liksom hos vuxna minskar leverenzyminducerande AED plasmakoncentrationerna vid steady-state.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I icke-kliniska studier på fertilitet, trots maternell och paternell toxicitet vid så låg dos som 8 mg/kg/dag, observerades inga effekter på fertilitet hos hon- eller hanrättor vid doser upp till 100 mg/kg/dag.

I prekliniska studier har topiramat visat sig ha teratogena effekter på de djurarter som studerades (möss, rättor och kaniner). Hos möss var fostervikt och skelettossifikation minskad vid 500 mg/kg/dag

i samband med maternell toxicitet. Generellt sett var antalet fostermisbildningar hos möss ökade för alla läkemedelsbehandlade grupper (20, 100 och 500 mg/kg/dag).

Hos råttor observerades dosrelaterad maternell toxicitet och embryo-/fostertoxicitet (minskad fostervikt och/eller skelettossifikation) vid ner till 20 mg/kg/dag med teratogena effekter (defekter på extremiteter) vid 400 mg/kg/dag och mer. Hos kaniner noterades dosrelaterad maternell toxicitet ner till 10 mg/kg/dag med embryo-/fostertoxicitet (ökad dödlighet) ner till 35 mg/kg/dag och teratogena effekter (missbildningar av revben och kotor) vid 120 mg/kg/dag.

De teratogena effekterna som sågs hos råttor och kaniner liknade dem som setts med kolsyreanhydrashämmare, vilket inte har associerats med missbildningar hos människa. Effekter på tillväxt indikerades även av lägre födelsevikter, samt under digivning hos avkomma till honråttor som behandlats med 20 mg/kg/dag eller 100 mg/kg/dag under dräktighet och digivning. Topiramat passerar placentabariären hos råttor.

Hos unga råttor resulterade daglig oral administrering av topiramat vid doser upp till 300 mg/kg/dag under utvecklingsperioden som motsvarar spädbarnsåldern, barndomen och tonåren, i toxicitet liknande den hos vuxna djur (minskat matintag med minskad ökning av kroppsvikt, centrilobulär, hepatocellulär hypertrofi). Det var inga relevanta effekter på tillväxt av rörben (tibia) eller mineraltäthet i ben (femur), avvänjning från di och reproduktiv utveckling, neurologisk utveckling (inklusive utvärdering av minne och inlärning), parning och fertilitet eller hysterotomiska parametrar.

Vid *in vitro* och *in vivo* mutagenicitetsstudier uppvisade inte topiramat genotoxisk potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämne n**

Sockersfärer (majsstärkelse, sackaros), povidon, cellulosacetat.

#### Kapsel:

Gelatin, titandioxid (E171).

#### Tryckfärg:

Svart bläck (svart järnoxid (E172), shellack och propylenglykol).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särs kilda förvarings anvis ningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och inne håll**

Ogenomskinlig plastburk av HDPE med förseglat lock innehållande 20, 28, 60 eller 100 kapslar med granulat.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Janssen-Cilag Oy, PB 15, 02621 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

15 mg kapslar: 16128

25 mg kapslar: 16129

50 mg kapslar: 16130

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15 januari 2001

Datum för den senaste förnyelsen: 30 juni 2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.3.2024