

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

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

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

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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).

Epilepsian monoterapia

Yleistä

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

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

Aikuiset

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

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

Pediatriset potilaat (6-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

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

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

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

Aikuiset

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

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

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

Pediatriset potilaat (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

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

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

Migreeni

Aikuiset

Topiramaatin suositeltu kokonaisvuorokausiannos migreenin estohoidossa on 100 mg kahteen annokseen jaettuna. Annostitraus aloitetaan annoksella 25 mg iltaisin yhden viikon ajan. Sen jälkeen vuorokausiannosta

suurennetaan 25 mg:n 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

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

Erityisiä potilasryhmiä koskevat topiramaatin yleiset annossuositukset

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteisten tablettien jakamista tai murskaamista ei suositella.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Migreenin 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 seuranta (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).

Raskaudenehkäisyohjelma

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, hän on otettava nopeasti yhteyttä erikoislääkäriin.

Tyttölaps

Lääkettä määrävän 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.

Terveystieteiden 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. Topiramatin valmisteen pakkauksen mukana toimitetaan potilaskortti.

Oligohidroosi

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

Mielialahäiriöt ja masennus

Mielialahäiriöiden ja masennuksen ilmaantuvuuden on havaittu lisääntyneen topiramaattihoidon aikana.

Itsemurha ja itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeitä useisiin eri käyttöaiheisiin saaneilla potilailla on raportoitu itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Epilepsialääkkeillä tehtyjen satunnaistettujen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten meta-analyyseissä havaittiin itsemurha-ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen riskin hieman

suurentuneen. Tämän riskin mekanismia ei tunneta ja saatavilla olevan tiedon perusteella ei voida sulkea pois suurentunutta riskiä topiramaatin käyttäjillä.

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma -oireyhtymä

Oireyhtymää, johon kuuluvat akuutti myopia ja siihen liittyvä sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma, on raportoitu esiintyneen topiramaattihoidon saaneilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja 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 topiramaattihoidon aloittamisesta. Toisin kuin primaarista ahdaskulmaglaukoomaa, joka on harvinainen alle 40-vuotiailla, topiramaattihoidon liittyvää sekundaarista ahdaskulmaglaukoomaa on raportoitu esiintyneen sekä lapsi- että aikuispotilailla. Hoitona on topiramaattilääkityksen keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaiset toimenpiteet silmänpaineen alentamiseksi. Nämä toimenpiteet johtavat yleensä silmänsisäisen paineen alenemiseen.

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

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

Näkökenttäpuutokset

Topiramaattia käyttäneillä potilailla on raportoitu kohonneeseen silmänpaineeseen liittymättömiä näkökenttäpuutoksia. Kliinisissä tutkimuksissa suurin osa näistä tapahtumista korjautui topiramaatin käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalle ilmaantuu näkökenttäpuutos milloin tahansa topiramaattihoiton 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 bikarbonaattitason lasku 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 topiramaattihoiton aikana suositellaan asianmukaista seurantaan, kuten seerumin bikarbonaattipitoisuuden mittausta. Jos metaboliseen asidoosiin viittaavia merkkejä tai oireita ilmenee (esim. Kussmaulin hengitys, hengenahdistus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, voimakas väsymys, takykardia tai rytmihäiriöt), suositellaan seerumin bikarbonaattipitoisuuden tarkastamista. Jos potilaalle kehittyy metabolinen asidoosi eikä se korjaannu, pitää harkita topiramaattiannostuksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista (annostusta vähitellen pienentämällä).

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

Kognitiivisten toimintojen heikentyminen

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

Hyperammonemia ja enkefalopatia

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

Jos potilaalle kehittyy selittämätöntä letargiaa tai mielentilan muutoksia topiramaattimonoterapiaan tai -liitännäishoitoon liittyen, hyperammonemisen 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 Topiramat ratiopharm -hoidon aikana.

Apuaineet

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Topiramat ratiopharmin vaikutus muihin epilepsialäkkeisiin

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

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

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

Muiden epilepsialäkkeiden vaikutus Topiramat ratiopharmiin

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

Samanaikaisesti annettu epilepsialäke	Epilepsialäkkeen pitoisuus	Topiramaatin pitoisuus
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 pieneni 12 %, kun digoksiinia käytettiin samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Havaitun muutoksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kun topiramaattihoito aloitetaan tai lopetetaan digoksiinihoidon aikana, on syytä kiinnittää tarkoin huomiota potilaan digoksiiniarvojen rutiiniluonteiseen seurantaan.

Keskushermostoa lamaavat aineet

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

Mäkikuisma (Hypericum perforatum)

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

Systeemiset hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ainoana lääkityksenä 50–200 mg:n vuorokausiannoksina annettu topiramaatti ei vaikuttanut tilastollisesti merkittävästi keskimääräiseen altistukseen (AUC) yhdistelmäehkäisytabletin (1 mg noretisteronia ja 35 µg etinyyliestradiolia) kummallekaan ainesosalle. Toisessa tutkimuksessa altistus etinyyliestradiolille väheni tilastollisesti merkittävästi. Topiramatin ratiopharm -annoksella 200 mg/vrk muutos oli 18 %, annoksella 400 mg/vrk 21 % ja annoksella 800 mg/vrk 30 %, kun Topiramatin ratiopharmia annettiin lisälääkityksenä valproaattia käyttäville epilepsiapotilaille. Kummassakaan tutkimuksessa topiramaatti (annoksella 50–200 mg/vrk terveillä vapaaehtoisilla ja 200–800 mg/vrk epilepsiapotilailla) ei merkittävästi vaikuttanut altistukseen noretisteronille. Vaikka tutkimuksissa havaittiin annosriippuvainen väheneminen altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 200–800 mg/vrk (epilepsiapotilailla), ei merkittävää annosriippuvaista muutosta havaittu altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 50–200 mg/vrk (terveillä vapaaehtoisilla). Havaittujen muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Potilaiden, jotka käyttävät systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita yhdessä Topiramatin ratiopharm -valmisteen kanssa, on otettava huomioon ehkäisytehon heikkenemisen ja läpäisyvuodon lisääntymisen mahdollisuus. Potilaita on pyydyttävä 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 annettun topiramaatin kanssa. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien elimistössä litiumin farmakokinetiikka ei muuttunut 200 mg:n vuorokausiannoksina annettun topiramaattihoitoon 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 suurenevat 100, 250 ja 400 mg:n vuorokausiannoksina risperidonin systeeminen altistus (annoksilla 1–6 mg/vrk) väheni (vakaan tilan AUC väheni 16 % annoksella 250 mg/vrk ja 33 % annoksella 400 mg/vrk). Koko vaikuttavan osuuden osalta erot AUC-arvoissa pelkän risperidoninlääkityksen ja risperidonin ja topiramaatin yhdistelmähoidon välillä eivät olleet tilastollisesti merkittävät. 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, yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat

uneliaisuus (27 % topiramaatin ja risperidonin yhdistelmällä ja 12 % pelkällä risperidonilla), tuntoharhat (22 % ja 0 %) ja pahoinvointi (18 % ja 9 %).

Hydroklooritiatsidi

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

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

Metformiini

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

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

Pioglitatsoni

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

Glibenklamidi

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin glibenklamidin (5 mg/vrk) vakaan tilan farmakokinetiikkaa, kun sitä annettiin yksin ja samanaikaisesti topiramaatin (150 mg/vrk) kanssa. Glibenklamidialtistus (AUC_{24}) väheni 25 %:lla, kun glibenklamidia annettiin samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Myös systeeminen altistus aktiiviselle metaboliitille 4-trans-hydroksiglibenklamidille (M1) väheni 13 % ja aktiiviselle metaboliitille 3-cishydroksiglibenklamidille (M2) 15 %. Samanaikainen glibenklamidin anto ei vaikuttanut topiramaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan. Kun topiramaatti lisätään glibenklamidihoitoon tai glibenklamidi lisätään topiramaattihoitoon, potilaiden rutiiniluonteiseen seurantaan on syytä kiinnittää tarkoin huomiota, jotta heidän diabeteksensa saadaan pidetyksi asianmukaisesti hallinnassa.

Muut yhteisvaikutukset

Munuaiskivitaudille altistavat lääkkeet

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

Valproaatti

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

Varfariini

Topiramaattia ja varfariinia, yhdistelmänä käyttäneillä potilailla on raportoitu tromboplastiiniajan (PTT)/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.

Yhteenveto muiden kliinisten farmakokineettisten lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimusten tuloksista

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

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

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

ET = Ei tutkittu

*DEA = desasetyylidiltiatseemi, DEM = N-desmetyylidiltiatseemi

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvät riskit yleensä

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja erityisesti raskautta suunnitteleville 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 suositettava 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 yhdistelmähoidossa liittyy lisääntynyt teratogeenisten vaikutusten riski. Riskin on raportoitu olevan annosriippuvainen; vaikutuksia havaittiin kaikilla annoksilla. Topiramaatilla hoidetuilla naisilla, jotka ovat saaneet lapsen, jolla on ollut synnynnäinen epämuodostuma, näyttää olevan suurentunut epämuodostumien riski seuraavissa raskauksissa, kun he altistuvat topiramaatille.
- Alhaisen syntymäpainon (< 2500 grammaa) suurempi esiintyvyys vertailuryhmään verrattuna.
- Raskauden kestoon nähden pienikokoisten lasten (määritelty syntymäpainoksi, joka on alle 10. prosenttipisteen raskauden kestoon nähden korjattuna, sukupuolen mukaan jaoteltuna) esiintyvyys on lisääntynyt. Pohjois-Amerikassa pidetyn epilepsialääkkeiden raskausrekisterin mukaan topiramaattia saavilla naisilla raskauden kestoon nähden pienikokoisten lasten saamisen riski oli 18 % verrattuna 5 %:iin sellaisilla epilepsiaa sairastamattomilla naisilla, jotka eivät saaneet epilepsialääkehoitoa. Raskauden kestoon 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 tehdyssä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa ei saatu viitteitä siitä, että näiden seurausten kumulatiivinen esiintyvyys olisi lisääntynyt kahdeksan vuoden ikään mennessä noin 1000 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 erikoislääkäriin 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 Topiramatin ratiopharm -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 erikoislääkäriin.

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 ihmisellä äidinmaitoon runsaasti. Hoitoa saavien äitien rintaruokituilla vastasyntyneillä/imeväisikäisillä havaittuja vaikutuksia ovat olleet mm. ripuli, uneliaisuus, ärtyisyys ja riittämätön painonkehitys. Sen vuoksi on harkittava, siirretäänkö imetyksen aloittamista vai keskeytetäänkö

topiramaattihoito/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

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

4.8 Haittavaikutukset

Topiramaatin turvallisuutta arvioitiin kliinisistä tutkimuksista kerättyjen potilastietojen perusteella. Tietokannassa on 20 kaksoissokkoutettuun tutkimukseen osallistuneiden 4 111 potilaan (3 182 topiramaattia saanutta ja 929 lumelääkettä saanutta) ja 34 avoimeen tutkimukseen osallistuneiden 2 847 potilaan tiedot. Tutkimuksissa topiramaattia käytettiin lisälääkityksenä potilaille, joilla oli ensisijaisesti yleistyviä tooniskloonisia 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	≥ 1/10
Yleinen	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen	≥ 1/1000, < 1/100
Harvinainen	≥ 1/10 000 <1/1 000
Tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

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

Taulukko 1: Topiramaatin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Nenän ja nielun tulehdus*				
Veri ja imukudos		Anemia	Leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia, eosinofilia	Neutropenia*	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			Allerginen turvotus*

Aineen- vaihunta ja ravitseminen		Anoreksia, ruokahalun heikkeneminen	Metabolinen asidoosi, hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia	Hyper- kloreeminen asidoosi, hyperammo- nemia*, hyperammo- neeminen enkefalopatia*	
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Bradyfrenia, unettomuus, puheen tuottamisen häiriö, ahdistuneisuus, sekavuustila, orientoitumis- häiriö, aggressiivisuus, mielialan muutos, agitaatio, mielialan vaihtelut, masentuneisuus, suuttumus, poikkeava käytös	Itsemurha- ajatukset, itsemurhayritys, aistiharha, psykoottinen häiriö, kuuloharha, näköharha, apatia, spontaanin puheen puute, unihäiriö, mielialan ailahtelu, sukuvietin heikkeneminen, levottomuus, 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	Mania, paniikkihäiriö, epätoivon tunne*, hypomania	
Hermosto	Tuntoharha, uneliaisuus, heitehuimaus	Keskittymis- häiriö, muistin heikkeneminen muistinmenetys,	Alentunut tajuuntaso, grand mal -kohtaus,	Apraksia, univalverytmin häiriö, hyperestesia,	

		<p>kognitiivinen häiriö, henkisen suorituskyvyn lasku, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, kouristus, koordinaatio-vaikeus, vapina, letargia, hypestesia, silmävärve, makuhäiriö, tasapainohäiriö, puhehäiriö (dysartria), intentiovapina, sedaatio</p>	<p>näkökenttäpuutos, monimuotoiset paikallisalkuiset kohtaukset, puhehäiriö, psykomotorinen liikatoimeliaisuus, pyörtyminen, tuntohäiriö, kuolaaminen, liikaunisuus, afasia, puheentoisto, hypokinesia, dyskinesia, asentohuimaus, heikkolaatuinen uni, polttava tunne, tuntopuutos, haistamisharha, pikkuaivo-oireyhtymä, dysestesia, makuaistin vajavuus, stupor, kömpelyys, aura, makuaistin puute, dysgrafia, dysfasia, perifeerinen neuropatia, pyörtymisen ennakko-oireet, dystonia, formikaatio</p>	<p>hajuaistin heikkeneminen, hajuaistin puute, essentiaalinen vapina, akinesia, reagoimattomuus ärsykkeille</p>	
Silmät		<p>Näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, näköhäiriöt</p>	<p>Näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökentän puutos (skotooma), likitaitoisuus*, epänormaali tuntemus silmässä*, kuivat silmät, valonarkuus, luomikouristus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, valonvälhdysten näkeminen (fotopsia), mydriaasi,</p>	<p>Toispuolinen sokeus, ohimenevä sokeus, glaukooma, akkommodaatiohäiriö, muuttunut näkösyvyyden aistimus, flimmeriskotooma, silmäluomen turvotus*, hämäräsokeus, heikkonäköisyys</p>	<p>Ahdaskulma-glaukooma*, makulopatia*, silmien liikehäiriö*, sidekalvon turvotus*, uveiitti</p>

			ikänäkö		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu	Kuurous, toispuoleinen kuurous, neurosensorinen kuurous, korvavaiva, kuulon alenema		
Sydän			Bradykardia, sinusbradykardia, sydämentykytys		
Verisuonisto			Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu, kuumat aallot	Raynaud'n oireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, nuha, yskä*	Rasitushengenahdistus, liikaeritys nenän sivuonteloista, ääntöhäiriö (dysfonia)		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, ripuli	Oksentelu, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia, vatsakipu, suun kuivuminen, mahavaivat, suun tuntoharha, gastriitti, epämiellyttävä tuntemus vatsassa	Haimatulehdus, ilmavaivat, refluksi-esofagiitti, alavatsakipu, suun hypestesia, ienverenvuoto, vatsan pingottuminen, keskiylävatsan vaivat, vatsan arkuus, lisääntynyt syljeneritys, suukipu, pahanhajuinen hengitys, kielikipu		
Maksa ja sappi				Hepatiitti, maksan toimintahäiriö	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, ihottuma, kutina	Hikoilukyvyttömyys, kasvojen hypestesia, nokkosihottuma, punoitus, yleistynyt kutina, makulaarinen ihottuma, ihon värinmuutos, allerginen ihottuma, kasvojen turvotus	Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, erythema multiforme*, poikkeava ihon haju, silmänympäryksen turvotus*, paikallinen nokkosihottuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*

Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, lihasnykäys, lihasten heikkous, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu	Nivelturvotus*, luurankolihassten jäykkyys, kylkikipu, lihasväsymys	Alaraajavai- vat*	
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivi- tauti, tiheävirtsaisuus, virtsaamiskipu, nefrokalsinoosi*	Virtsarakkokivi, virtsan pidätyskyvyttö- myys, verivirtsaisuus, pidätyskyvyttö- myys, virtsaamispakko, munuaiskivi- kohtausta, munuaiskipu	Kivi virtsan- johtimessa, munuaistiehyt- peräinen asidoosi*	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuume, voimattomuus, ärtyneisyys, kävelyhäiriö, epänormaali olo, huonovointisuus	Liikalämpöisyys, jano, flunssan kaltainen sairaus*, hitaus, ääreisosien kylmyys, juopumuksen tunne, hermostuneisuu- den tunne	Kasvojen turvotus,	
Tutkimukset	Painon lasku	Painon nousu*	Kiteitä virtsassa, poikkeava tandemkävely- testin tulos, valkosolun määrän lasku, maksaentsyymi- pitoisuuden suureneminen	Veren bikarbonaatti- pitoisuuden lasku	
Sosiaaliset olosuhteet			Oppimishäiriö		

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

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

Pediatriset potilaat

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

- Ruokahalun heikkeneminen
- Ruokahalun lisääntyminen

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

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

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

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

Koska topiramaatin antiepileptinen vaikutustapa eroaa selvästi bentsodiatsepiineistä, se voi muuttaa bentsodiatsepiineille epäherkkää GABAA-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 µM ja vähäisin aktiviteetti havaittiin vaihteluvälillä 1–10 µM.

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

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

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

Poissaolokohtaukset

4–11-vuotiaille tehtiin kaksi suppeaa yhden hoitoryhmän tutkimusta (CAPSS-326 ja TOPAMAT-ABS-001). Toisessa tutkimuksessa oli mukana 5 lasta ja toisessa 12 lasta ennen kuin tutkimus keskeytettiin hoitovasteen puuttumisen vuoksi. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset olivat enintään noin 12 mg/kg (TOPAMAT-ABS-001) ja enintään 9 mg/kg/vrk tai 400 mg/vrk sen mukaan, kumpi näistä oli pienempi annos (CAPSS-326). Näistä tutkimuksista ei saatu riittävästi näyttöä johtopäätösten tekemiseksi hoidon tehosta ja turvallisuudesta pediatrisille 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 levetirasetamin vaikutuksia kasvuun, kehitykseen ja luuston mineralisaatioon. Kasvun havaittiin jatkuvan kummassakin hoitoryhmässä, mutta topiramaattiryhmässä osoitettiin painon ja luuntiheyden keskimääräisen vuosittaisen muutoksen lähtötilanteesta vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi levetirasetamiryhmään 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 Farmakokinetiikka

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

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

Imeytyminen

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

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

Jakauminen

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

Biotransformaatio

Topiramaatti ei metaboloitu laajasti (vain noin 20-prosenttisesti) terveissä koehenkilöissä. Jos samanaikaisesti annetaan tunnetusti lääkkeitä metaboloivia entsyymejä indusoiduista epilepsialääkkeistä, topiramaatin metaboloituminen voi lisääntyä 50 %:iin. Ihmisen plasmasta, virtsasta ja ulosteesta on eristetty, kuvattu ja tunnistettu kuusi hydroksylaation, hydrolyysin ja glukuronidaation kautta muodostuvaa metaboliittia. Kukin metaboliitti vastaa alle 3 %:sta ^{14}C -topiramaatin annon jälkeen lähetetystä 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 eliminoiduvat pääasiassa munuaisten kautta (vähintään 81 % annoksesta). Noin 66 % ^{14}C -topiramaattiannoksesta poistui muuttumattomana virtsassa neljän vuorokauden kuluessa. Kun topiramaattia annettiin 50 mg kahdesti vuorokaudessa, keskimääräinen munuaispuhdistuma oli noin 18 ml/min ja vastaavasti kun annos oli 100 mg kahdesti vuorokaudessa, keskimääräinen munuaispuhdistuma oli noin 17 ml/min. Topiramaatin reabsorptiosta munuaistiehyissä on näyttöä. Tätä tukevat rotilla tehdyt tutkimukset, joissa topiramaattia annettiin samanaikaisesti probenesidin kanssa, jolloin topiramaatin munuaispuhdistuma lisääntyi merkittävästi. Ihmisessä kokonaispuhdistuma on noin 20–30 ml/min suun kautta tapahtuvan annon jälkeen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasman topiramaattipitoisuuden vaihtelu potilaiden välillä on vähäistä ja siten sen farmakokinetiikka on ennustettavaa. Topiramaatin farmakokinetiikka on lineaarista, sen puhdistuma säilyy tasaisena ja AUC-arvo

kasvaa annoksen suhteessa kerta-annoksella 100–400 mg terveiden koehenkilöiden elimistössä. Potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, saavutetaan vakaa tila 4–8 päivän kuluessa. Toistuvan 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta annon jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) terveiden vapaaehtoisten elimistössä oli 6,76 mikrog/ml. Topiramaatin toistuvan 50 ja 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annon jälkeen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli noin 21 tuntia.

Käyttö muiden epilepsialääkkeiden kanssa

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat (farmakokinetiikka 12 ikävuoteen saakka)

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

annoksesta 35 mg/kg/vrk lähtien ja teratogeenisiä vaikutuksia (kylkiluiden ja nikamien epämuodostumia) havaittiin annoksella 120 mg/kg/vrk.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

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

Tabletin päällyste:

Topiramat ratiopharm 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Opadry II valkoinen:

hypromelloosi
polydekstroosi
glyseroltriasetaatti
makrogoli 8000
titaanidioksidi (E 171)

Topiramat ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Opadry II vaaleankeltainen:

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

Topiramat ratiopharm 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Opadry II keltainen:

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

Topiramat ratiopharm 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Opadry II ruskea:
hypromelloosi
polydeekstroosi
glyseroltriäsetaatti
makrogoli 8000
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)
punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/PE/PVDC-Alumiiniläpipa inopakkaukset:
2 vuotta.

HDPE-purkki:
3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

HDPE purkki:
Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkaus koot

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

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

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUPIEN NUMEROT

25 mg: 19867

50 mg: 19868

100 mg: 19869

200 mg: 19870

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 23.9.2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.4.2024

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

Topiramat ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter
Topiramat ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter
Topiramat ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter
Topiramat ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Topiramat ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter
En tablett innehåller 25 mg topiramat.
Hjälpämne med känd effekt: 20 mg laktosmonohydrat

Topiramat ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter
En tablett innehåller 50 mg topiramat.
Hjälpämne med känd effekt: 40 mg laktosmonohydrat

Topiramat ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter
En tablett innehåller 100 mg topiramat.
Hjälpämne med känd effekt: 80 mg laktosmonohydrat

Topiramat ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter
En tablett innehåller 200 mg topiramat.
Hjälpämne med känd effekt: 160 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Topiramat ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter
Vita, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter med fasade kanter

Topiramat ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter
Ljusgula, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter med fasade kanter

Topiramat ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter
Gula, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter med fasade kanter

Topiramat ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter
Laxrosa, kapselformade, bikonvexa och filmdragerade tabletter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Monoterapi vid epilepsi 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 eller för behandling av anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Det är inte nödvändigt att övervaka plasmakoncentrationerna av topiramater för att optimera behandlingen. 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 topiramater kan kräva dosjustering av topiramater.

Hos patienter med eller utan anamnes på krampanfall eller epilepsi ska antiepileptika, 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.

Flickor och fertila kvinnor

Behandling med topiramater 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 topiramaterbehandling i dessa populationer ska omvärderas minst en gång per år (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

Monoterapi vid epilepsi

Allmänt

När annan samtidig epilepsimedicinering sätts ut för att uppnå monoterapi med topiramater, ska hänsyn tas till de effekter detta möjligen 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 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 25–50 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 100–200 mg/dag uppdelat på två dostillfällen. Högst 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 på basen av klinisk respons. Behandlingen av barn över 6 års ålder ska starta med 0,5–1 mg/kg varje kväll under den första veckan. Med 1 eller 2 veckors intervall ökas därefter dosen med 0,5–1 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 i åldern 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 inleds med 25–50 mg varje kväll i en vecka. Användning av lägre initiala doser har rapporterats, men dessa 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 god anfallskontroll med dosering en gång per dag.

Som tilläggsbehandling i kliniska prövningar var 200 mg den lägsta effektiva dosen. En 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 topiramater som tilläggsbehandling är ungefär 5 till 9 mg/kg/dag, uppdelat på två dostillfällen. Titringen 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 1–3 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 dessa tolererades i allmänhet väl.

Migrän

Vuxna

Rekommenderad total daglig dos av topiramater vid profylaktisk behandling av migränhuvudvärk är 100 mg/dag uppdelat på två dostillfällen. Titringen 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 t.o.m. totala dagliga doser på upp till 200 mg/dag. Denna dos kan vara till fördel för en del patienter, men trots detta bör försiktighet iaktas på grund av ökad incidens av biverkningar.

Pediatrisk population

Topiramat rekommenderas inte för behandling eller profylax av migrän hos barn beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

Allmänna doseringsrekommendationer för topiramat i särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

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

Topiramat avlägsnas från plasma vid hemodialys och därför ska en tilläggsdos av topiramat, motsvarande ungefär en halv daglig dos, ges till patienter med terminal njursvikt på de dagar då de genomgår hemodialys. Halva tilläggsdosen ska ges före, och den andra halvan efter avslutad hemodialys. Tilläggsdosen kan vara olika stor beroende på vilken 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 hos dessa patienter är minskat.

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre, förutsatt att njurfunktionen är intakt.

Administreringssätt

Oral användning.

De filmdragerade tablettorna ska helst inte delade eller krossas.

Topiramat ratiopharm kan tas såväl på tom mage som i samband med måltid.

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 adekvat övervakning (se avsnitt 4.2).

Som med övriga antiepileptika 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 de antiepileptika som används samtidigt, en försämring av sjukdomen eller en paradoxal effekt av läkemedlet.

Adekvat hydrering är mycket viktigt under tiden topiramat används. En god vätskebalans kan minska risken för njursten (se nedan). En tillräcklig 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 Topiramat ratiopharm.

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.

Psykiska besvär och depression

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

Självmod och självmordstankar

Tankar på självmord och självska debeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika för flera olika indikationer. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en lätt ökad risk för självmordstankar och självska debeteende. Mekanismen bakom denna risk är inte känd, och tillgängliga data kan inte utesluta en eventuellt ökad risk för topiramat.

I dubbelblinda kliniska prövningar förekom självmordsrelaterade biverkningar (självmordstankar, 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 självmordstankar och självska debeteende, och adekvat behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att söka medicinsk rådgivning om tecken på självmordstankar eller självska debeteende uppstår.

Allvarliga hudreaktioner

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

Njursten

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

Risikfaktorer för njursten inkluderar tidigare njurstensbildning, familjeanamnes på njursten och hyperkalcemi (se nedan – Metabolisk acidosis och följd tillstånd). Ingen av dessa riskfaktorer kan med säkerhet förutsäga njurstensbildning under behandling med topiramater. Risken för njurstensbildning kan också vara ökad hos patienter som tar andra läkemedel som ökar risken för njursten.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Topiramater ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom clearance av topiramater kan vara nedsatt.

Akut myopi och sekundärt glaukom med trångkammavinkelsyndrom

Ett syndrom bestående av akut myopi förknippat med sekundärt glaukom med trångkammavinkel har rapporterats hos patienter som fått topiramater. Symtomen kan inkludera akut insättande försämring av synskärpan och ögonsmärta. De oftalmologiska fynden kan inkludera vissa eller alla av följande: myopi, mydriasis, grund främre kammare, okulär hyperemi (röda ögon), koroidalavlossning, retinal pigmentepitelavlossning, makulära striae och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan vara förknippat med supraciliär vätskeutgjutning, vilket medför främre förskjutning av lins och iris i samband med sekundärt glaukom med trångkammavinkel. Symtomen uppkommer vanligtvis inom 1 månad efter initiering av topiramaterbehandling. I motsats till primärt glaukom med trångkammavinkel, vilket är sällsynt hos patienter som är yngre än 40 år, har sekundärt glaukom med trångkammavinkel i samband med topiramater rapporterats hos såväl pediatrika patienter som vuxna. Behandlingen omfattar avbrytande av topiramaterbehandlingen 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.

Patienter med anamnes på ögonsjukdomar bör utvärderas med tanke på om en behandling med topiramater kan anses adekvat eller ej.

Synfältsdefekter

Synfältsdefekter utan samband med förhöjt intraokulärt tryck har rapporterats hos patienter som behandlats med topiramater. I kliniska studier var flertalet av dessa händelser reversibla efter utsättning av topiramater. Om synfältsdefekter uppträder i vilket skede som helst av en behandling med topiramater 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) kan förekomma i samband med en topiramaterbehandling. Denna minskning av serumbikarbonat beror på topiramaters 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 mer hos vuxna och vid ca 6 mg/kg/dag hos pediatrika patienter). I sällsynta fall har patienter uppvisat minskningar till värden under 10 mmol/l. Tillstånd eller behandlingar som predisponerar för acidosis (såsom njursjukdom, allvarliga respiratoriska sjukdomar, *status epilepticus*, diarré, kirurgi, ketogen diet eller vissa läkemedel) kan förstärka de bikarbonatsänkande effekterna av topiramat.

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

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

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

Topiramat bör användas med försiktighet hos patienter med tillstånd eller behandlingar som kan utgöra en riskfaktor för uppkomsten av metabolisk acidosis.

Nedsättning av kognitiv funktion

Nedsättning av kognitiv funktion vid epilepsi är multifaktoriell och kan bero på den bakomliggande etiologin, på epilepsin eller på behandlingen med antiepileptika. I litteraturen förekommer rapporter gällande nedsättning av de kognitiva funktionerna hos vuxna som fått topiramatbehandling och vilka krävt reduktion av dosen eller utsättning av behandlingen. Studier gällande kognitiv funktion hos barn som behandlas med topiramat är dock otillräckliga och effekten i detta avseende behöver ännu följas upp.

Hyperammonemi och encefalopati

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

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

Kosttillskott

Vissa patienter kan gå ner i vikt vid behandling med topiramat. Det rekommenderas att patienter som behandlas med topiramat följs upp för att observera eventuell viktnedgång. Kosttillskott eller ökat födointag kan övervägas om patienten förlorar i vikt vid behandling med Topiramat ratiopharm.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av Topiramat ratiopharm på andra antiepileptika

Tillägg av topiramat till andra antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, primidon) har ingen effekt på deras plasmakoncentrationer vid steady-state, utom hos enstaka patienter där tillägg av topiramat till fenytoin kan medföra en ökning av fenytoinkoncentrationen i plasma. Detta kan möjligen bero på en hämning av en specifik polymorfisk isoform av ett visst enzym (CYP2C19). Följaktligen bör alla patienter som står på fenytoin och visar kliniska tecken eller symtom på toxicitet få sina fenytoinnivåer övervakade.

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

Topiramat hämmar enzymet CYP2C19 och kan inverka på halten av andra substanser som metaboliseras via detta enzym (t.ex. diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Effekter av andra antiepileptika på Topiramat ratiopharm

Fenytoin och karbamazepin minskar plasmakoncentrationen av topiramat. Tillägg eller utsättande av fenytoin eller karbamazepin vid samtidig behandling med topiramat kan kräva dosjustering av den senare i enlighet med kliniskt svar. Tillägg eller utsättande av valproatbehandling medför inte kliniskt signifikanta förändringar i plasmakoncentrationerna av topiramat och ingen dosjustering av topiramat behövs därför. Resultaten av dessa interaktioner sammanfattas i följande tabell:

Samtidigt administrerat antiepileptikum	Koncentration av antiepileptiskt läkemedel	Topiramat-koncentration
Fenytoin	↔**	↓
Karbamazepin	↔	↓
Valproat	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

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

** = Plasmakoncentrationen ökar hos enskilda patienter

↓ = Plasmakoncentrationen minskar

NS = Inte studerat

Andra läkemedelsinteraktioner

Digoxin

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

Centraldämpande läkemedel

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

Johannesört (Hypericum perforatum)

Det kan finnas en risk för minskade plasmakoncentrationer av topiramat, 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 plus 35 µg etinylöstradiol var topiramat, 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-pillret. I en annan studie var exponeringen för etinylöstradiol statistiskt signifikant minskad vid Topiramat ratiopharm-doser på 200, 400 och 800 mg/dag (18 %, 21 % respektive 30 %) när det gavs som tilläggsbehandling till epilepsipatienter som tog valproat. Topiramat (50–200 mg/dag hos friska frivilliga och 200–800 mg/dag hos epilepsipatienter) påverkade inte exponeringen för noretisteron signifikant i någon av de två studierna. Även om det förekom en dosberoende minskning av exponeringen för etinylöstradiol vid doser på 200–800 mg/dag (hos epilepsipatienter), fanns det ingen signifikant dosberoende förändring av exponeringen för etinylöstradiol vid doser på 50–200 mg/dag (hos friska frivilliga). Den kliniska betydelsen av de observerade förändringarna är inte känd. Risken för minskad antikonceptionell effekt och ökade genombrottsblödningar bör beaktas hos patienter som tar systemiska hormonella preventivmedel tillsammans med Topiramat ratiopharm. Patienter ska uppmanas 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 topiramatoser 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 risperidon administrerades samtidigt som topiramat i stigande doser på 100, 250 och 400 mg/dag skedde en minskning av den systemiska exponeringen för risperidon (administrerat i doser från 1 till 6 mg/dag) (16 % och 33 % minskning av AUC vid steady-state med 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 en risperidonbehandling var somnolens (27 % med kombinationen topiramat och risperidon och 12 % med enbart risperidon), parestesier (22 % och 0 %) och illamående (18 % respektive 9 %).

Hydroklortiazid

En läkemedelsinteraktionsstudie som genomfördes med friska frivilliga försökspersoner utvärderade farmakokinetiken vid steady-state för hydroklortiazid (25 mg var 24:e timme) och topiramat (96 mg var 12:e timme) när de administrerades ensamma och tillsammans. Resultaten från denna studie visade att topiramats C_{max} ökade med 27 % och AUC ökade med 29 % när hydroklortiazid adderades till topiramat. Den kliniska betydelsen av denna förändring är inte känd. Tillägg av hydroklortiazid vid topiramatbehandling kan kräva en justering av topiramatosen.

Farmakokinetiken vid steady-state för hydroklortiazid påverkades inte signifikant av samtidig administrering av topiramat. Kliniska laboratorieresultat indikerar minskningar av serumkalium efter administrering av topiramat eller hydroklortiazid, vilka var större när hydroklortiazid 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 visade att metformins genomsnittliga C_{max} och genomsnittliga AUC_{0-12h} ökade med 18 % respektive 25 %, medan medeltalet för totalt clearance/biotillgänglighet (CL/F) minskade med 20 % när metformin administrerades tillsammans med topiramat. Topiramat påverkade inte tiden till maximal metforminkoncentration (t_{max}). 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 topiramat 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 topiramat läggs till en pioglitazonbehandling eller pioglitazon läggs till en topiramatbehandling, 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). Vid administrering av topiramat skedde en minskning på 25 % av exponeringen (AUC_{24}) för glibenklamid. Den systemiska exponeringen för de aktiva metaboliterna, 4-*trans*-hydroxi-glibenklamid (M1) och 3-*cis*-hydroxiglibenklamid (M2), minskade också med 13 % respektive 15 %. Farmakokinetiken vid steady-state för topiramat förblev opåverkad av samtidig administrering av glibenklamid. När topiramat läggs till en behandling med glibenklamid eller glibenklamid läggs till en behandling med topiramat, bör noggrann rutinmässig övervakning av patienterna ske med avseende på adekvat kontroll av deras diabetesstatus.

Övriga interaktioner

Läkemedel som predisponerar för njursten

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

Valproat

Vid samtidig administrering av topiramat och valproat har det förekommit fall av hyperammonemi med eller utan encefalopati hos patienter som har tolererat bägge 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 någon farmakokinetisk interaktion.

Hypotermi, definierat som en oavsiktlig sänkning av den inre kroppstemperaturen till < 35 °C, har rapporterats i samband med samtidig användning av topiramat och valproat, både i samband med hyperammonemi och vid frånvaro av hyperammonemi. Denna biverkning hos patienter som samtidigt använder topiramat och valproat kan uppträda efter att topiramatbehandling har påbörjats eller efter att den dagliga dosen av topiramat har ökats.

Warfarin

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

Övriga farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier

Potentiella farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner mellan topiramater och andra läkemedel har utvärderats i kliniska studier. Förändringar i toppkoncentrationer i serum (C_{\max}) eller exponering (AUC) till följd av interaktioner sammanfattas nedan. Den andra kolumnen i följande tabell (koncentration av samtidigt läkemedel) beskriver vad som händer med koncentrationen av det samtidigt läkemedel som anges i den första kolumnen när topiramater läggs till. Den tredje kolumnen (koncentration av topiramater) beskriver hur den samtidigt administreringen av ett läkemedel som anges i den första kolumnen förändrar koncentrationen av topiramater.

Sammanfattning av resultat från övriga kliniska farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier

Samtidigt läkemedel	Koncentration av samtidigt läkemedel ^a	Koncentration av topiramater ^a
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 (50 mg topiramater 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)
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 (50 mg topiramater var 12:e timme) ^b	↔

^a %-värden är förändringar av behandlingens genomsnittliga C_{\max} eller AUC med avseende på monoterapi
↔ = Ingen effekt på C_{\max} och AUC (≤ 15 % förändring) för moderssubstanten

NS = Inte studerat

* DEA = Desacetyldiltiazem, DEM = N-desmetyldiltiazem

^b 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 topiramater

Topiramater är teratogent hos mus, råtta och kanin (se avsnitt 5.3). Hos råtta passerar topiramater placentabariären.

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

Kliniska data från graviditetsregister indikerar att spädbarn som har exponerats in utero för topiramid 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 topiramid 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 topiramid och som har fått ett barn med en medfödd missbildning verkar det finnas en ökad risk för missbildningar i efterföljande graviditeter vid exponering för topiramid.
- En högre förekomst av låg födelsevikt (< 2 500 g) 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 topiramid 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 topiramid 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 topiramid in utero jämfört med hos barn till mödrar med epilepsi som inte exponerades för ett antiepileptikum.

Indikation epilepsi

- Topiramid 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 topiramid 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 topiramid blir gravid, ska hon omedelbart remitteras till specialist för att ompröva behandling med topiramid och överväga andra behandlingsalternativ.
- Om topiramid 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

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

Fertila kvinnor (alla indikationer)

Topiramid 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 topiramid 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 Topiramat ratiopharm 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 utsöndring av topiramat i bröstmjolk. Utsöndringen av topiramat i bröstmjolk hos människa har inte utvärderats i kontrollerade studier. Enstaka observationer hos patienter tyder på en omfattande utsöndring av topiramat i human bröstmjolk. Effekter som har observerats hos ammade nyfödda/spädbarn till behandlade mödrar omfattar bl.a. diarré, dåsighet, irritabilitet och otillräcklig viktökning. Därför måste beslut fattas om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med topiramat ska avbrytas med hänsyn tagen till fördelen för barnet att ammas och fördelen med topiramatbehandling för kvinnan (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

Djurstudier har inte visat tecken på att topiramat skulle försämra fertiliteten (se avsnitt 5.3). Effekten av topiramat på human fertilitet har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Topiramat ratiopharm har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Topiramat inverkar på det centrala nervsystemet och kan orsaka dåsighet, yrsel eller andra motsvarande symtom. Det kan även orsaka synstörningar och/eller dimsyn. Dessa biverkningar kan orsaka risksituationer om patienten kör bil eller använder maskiner, särskilt fram till dess att den enskilda patientens känslighet för läkemedlet är känd.

4.8 Biverkningar

Topiramats säkerhet utvärderades på basen av patientdata från kliniska prövningar. Denna databas bestod av resultaten från 4 111 patienter (3 182 stod på topiramat och 929 på placebo) som deltagit i 20 dubbelblinda prövningar respektive data från 2 847 patienter som deltagit i 34 öppna prövningar. I studierna gavs topiramat som tilläggsbehandling till patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, partiella anfall eller anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom; som monoterapi vid ny eller nyligen diagnostiserad epilepsi; och som migränprofylax. Största delen av biverkningarna var lindriga eller måttliga till sin svårighetsgrad. De biverkningar som identifierats i de kliniska prövningarna och som framkommit i samband med erfarenhet efter godkännandet för försäljning (anges med ”**”) anges i tabell 1, klassificerade enligt incidens i kliniska prövningar.

Incidensen klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
 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 för minst en indikation i dubbelblinda kontrollerade studier med topiramat) omfattar: anorexi, minskad aptit, bradyfreni, depression, expressiv språkstörning, insomni, koordinationssvårigheter, koncentrationssvårigheter, yrsel, dysartri, dysgeusi, hypestesi, letargi, minnesrubbingar, nystagmus, parestesi, somnolens, tremor, diplopi, dimsyn, diarré, illamående, trötthet, irritabilitet och viktminskning.

Tabell 1: Biverkningar av topiramat

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit*				
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili	Neutropeni*	
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, insomni, expressiv språkstörning, ångest, förvirringstillstånd, desorientering, aggression, humörförändring, agitation, humörsvängningar, nedstämdhet, vrede, onormalt beteende	Självmodstankar, självmordsförsök, hallucination, psykotisk störning, hörselhallucination, synhallucination, apati, avsaknad av spontant tal, sömnstörning, affektabilitet, minskad libido, rastlöshet, gråt, dysfemi/stamning, euforisk sinnesstämning, paranoia, perseveration, panikattack, gråtmildhet,	Mani, paniksyndrom, känsla av förtvivlan*, hypomani	

			lässvårigheter, insomnings-svårigheter, flack affekt, onormalt tänkande, förlust av libido, håglöshet, avbruten sömn/sömlöshet kring midnattstimmarna, distraherbarhet, sömlöshet under morgonmatten, panikreaktion, förhöjd sinnesstämning		
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi, somnolens, yrsel	Störd uppmärksamhet, minnesförsämring, amnesi, kognitiv störning, försämrad mental prestationsförmåga, försämrade psykomotoriska färdigheter, kramper, koordinations-svårigheter, tremor, letargi, hypestesi, nystagmus, smakrubbning, balansrubbning, dysartri, intensions-tremor, sedering	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, brännande känsla, sensorisk förlust, felaktig luktförnimmelse, cerebellärt syndrom, dysestesi, nedsatt smakförnimmelse,	Apraxi, störd sömnvakenrytm, hyperestesi, nedsatt luktförmåga, avsaknad av luktsinne, essentiell tremor, akinesi, okänslighet för stimuli	

			stupor, klumpighet, aura, förlorad smak- förmåelse, dysgrafi, dysfasi, perifer neuropati, presynkope, dystoni, myrkryp- ningar		
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, ackommoda- tionsstörning, förändrat djupseende, flimmer- skotom, ögonlocks- ödem*, nattblindhet, amblyopi	Glaukom med trång kammerwinkel *, makulopati*, ögonrörelse- störning*, bindhinne- ödem*, uveit
Öron och balansorgan		Vertigo, tinnitus, öronvärk	Dövhet, ensidig dövhet, neuro- sensorisk dövhet, obehag i öronen, försämrad hörsel		
Hjärtat			Bradykardi, sinus- bradykardi, palpitationer		
Blodkärl			Hypotension, ortostatisk hypotension, rodnad, värmevallning	Raynauds fenomen	
Andnings- vägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, näsblod, nästäppa, rinorré, hosta*	Ansträngnings- dyspné, paranasal sinushyper- sekretion, dysfoni		
Magtarm- kanalen	Illamående, diarré	Kräkningar, förstoppning, smärta i bukens övre del, dyspepsi,	Pankreatit, flatulens, gastroeso- fageal reflux, smärta i		

		buksmärta, muntorrhet, magbesvär, oral parestesi, gastrit, obehagskänslor i magen	bukens nedre del, oral hypestesi, gingival blödning, uppspänd buk, epigastriska besvär, öm buk, salivhypersekretion, oral smärta, dålig andedräkt, glossodyn		
Lever och gallvägar				Hepatit, leverfunktionsstörning	
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*
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Artralgi, muskeltkramp, myalgi, muskelryckningar, muskelsvaghet, muskulo-skeletal bröstsmärta	Ledsvullnad*, muskulo-skeletal stelhet, flanksmärta, muskeltrötthet	Besvär som rör de nedre extremiteterna *	
Njurar och urinvägar		Njursten, pollakisuri, dysuri, nefrokalcinos*	Urinsten, urininkontinens, hematuri, inkontinens, miktions-trängningar, njurkolik, njursmärta	Uretärsten, renal tubulär acidosis*	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion, sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Utmattnings	Pyrexia, asteni, irritabilitet, gånggrubbning, känsla av att	Hypertermi, törst, influensaliknande	Ansiktsödem,	

adminstrerings- stället		vara onormal, sjukdoms- känsla	sjukdom*, tröghet, perifer kyla, berusnings- känsla, nervositet		
Under- sökningar	Vikt- minskning	Viktökning*	Förekomst av kristaller i urinen, onormalt tandemgång- test, minskat antal vita blodkroppar, förhöjda leverenzym- nivåer	Minskat blod- bikarbonat	
Sociala förhållanden			Inlärnings- svårigheter		

* Identifierat som en biverkning i spontana rapporter efter godkännandet för försäljning. Frekvensen är baserad på förekomst i kliniska prövningar eller på beräknade fall om händelsen inte förekom i kliniska prövningar.

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

Pediatrisk population

De biverkningar som rapporterades oftare (\geq dubbelt så ofta) hos barn än hos vuxna i dubbelblinda kontrollerade studier omfattar:

- minskad aptit
- ökad aptit
- hyperkloremisk acidosis
- hypokalemi
- onormalt beteende
- aggression
- apati
- insomningssvårigheter
- självmordstankar
- koncentrationssvårigheter
- letargi
- störningar i sömn-vakenrytmen
- 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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Överdoser av topiramater har rapporterats. Tecken och symtom omfattar bl.a. krampanfall, dåsighet, talstörningar, dimsyn, dubbelseende, försämrad tankeförmåga, letargi, koordinationssvårigheter, stupor, hypotoni, buksmärta, agitation, yrsel och depression. De kliniska konsekvenserna var i de flesta fall inte allvarliga, men dödsfall har rapporterats efter överdoser med flera läkemedel inklusive topiramater.

En överdosering av topiramater kan resultera i svår metabolisk acidos (se avsnitt 4.4).

Behandling

I händelse av överdos ska topiramaterbehandlingen avbrytas och allmän understödjande 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 förklara topiramaters antiepileptiska effekt.

Aktionspotentialer alstras utan avbrott då en neuron utsätts för förlängd depolarisering. Topiramater gav en tidsberoende hämning av denna reaktion, vilket tyder på en tillståndsberoende blockering av natriumkanaler. Topiramater ökade den frekvens med vilken gamma-aminosmörtsyra (GABA) aktiverade GABA_A-receptorer och ökade förmågan hos GABA att inducera ett flöde av kloridjoner in i neuronerna, vilket tyder på att topiramater skulle potentiella aktiviteten hos denna hämmande neurotransmittor.

Denna effekt blockerades inte av bensodiazepinantagonisten flumazenil, och topiramater ökade inte heller längden på kanalöppningstiden, vilket skiljer topiramater från barbiturater som modulerar GABA_A-receptorer.

Eftersom topiramaters antiepileptiska verkningsmekanism skiljer sig markant från den hos bensodiazepiner, kan det modulera en bensodiazepinokänslig subtyp av GABA_A-receptorn. Topiramater motverkar förmågan hos kainsyra att aktivera kainsyra/AMPA (alfa-amino-3-hydroxi-5-metylisoxasol-4-propionsyra)-glutamatsubtypen av excitoriska aminosyrareceptorer, men har ingen märkbar effekt på aktiviteten hos N-

metyl-D-aspartat (NMDA) i dess subreceptorer. Dessa effekter av topiramats var koncentrationsberoende inom området 1 μM till 200 μM , med lägsta aktivitet observerad vid 1 μM till 10 μM .

Dessutom hämmar topiramats vissa karbanhydras-isoenzymer. Denna farmakologiska effekt är mycket svagare än den hos acetazolamid, som är en känd karbanhydrashämmare, och den spelar antagligen ingen betydande roll i topiramats antiepileptiska aktivitet.

I djurstudier har topiramats visat antikonvulsiv aktivitet hos råttor och mus i MES-tester ("maximal electroshock seizure") och det var effektivt i gnagarmodeller på epilepsi, vilka omfattar toniska och absenslika anfall hos spontant epileptisk råttor (SER) och toniska och kloniska anfall som inducerats hos råttor genom stimulering av amygdala eller genom global ischemi. Topiramats har endast svag effekt när det gäller att blockera kloniska anfall som inducerats av GABA_A-receptorantagonisten pentylentetrazol.

Studier på mus som samtidigt får topiramats och karbamazepin eller fenobarbital visade synergistisk antikonvulsiv aktivitet, medan kombination med fenytoin visade additiv antikonvulsiv aktivitet. I välkontrollerade prövningar med tilläggsbehandling har ingen korrelation visats mellan de lägsta plasmakoncentrationerna av topiramats 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. Dosererna 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 pediatrika patienter.

Monoterapi till patienter mellan 6 och 15 år med nydebuterad eller nydiagnosticerad epilepsi

En ettårig, öppen studie med pediatrika patienter mellan 6 och 15 år med 63 individer med nydiagnosticerad eller nydebuterad epilepsi genomfördes för att utvärdera effekterna av topiramats (28 individer) kontra levetiracetam på tillväxt, utveckling och benmineralisering. Fortsatt tillväxt observerades i båda behandlingsgrupperna men topiramatsgruppen visade en statistiskt signifikant minskning i medelvärdet för årlig förändring från baslinje 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

Topiramats farmakokinetiska profil jämfört med andra antiepileptika uppvisar en lång halveringstid i plasma och linjär farmakokinetik. Läkemedlet elimineras huvudsakligen renalt och binds inte signifikant till proteiner. Topiramats har inte heller några kliniskt relevanta aktiva metaboliter.

Topiramats är inte en potent inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer, läkemedlet kan administreras oberoende av måltider, och rutinmässig övervakning av topiramatskoncentrationerna i plasma är inte nödvändig. I kliniska studier observerades inget konsekvent samband mellan läkemedlets koncentrationer i plasma och effekt eller biverkningar.

Absorption

Topiramats absorberas snabbt och effektivt. Efter oral administrering av 100 mg topiramats till friska frivilliga försökspersoner uppnåddes en genomsnittlig högsta plasmakoncentration (C_{max}) på 1,5 $\mu\text{g/ml}$ 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 ¹⁴C-topiramats minst 81 %. Mat hade ingen kliniskt signifikant effekt på topiramats biotillgänglighet.

Distribution

I allmänhet binds 13 till 17 % av topiramats till plasmaproteiner. Man har observerat bindningsställen med låg kapacitet för topiramats i/på erythrocyter, vilka mätts vid plasmakoncentrationer på 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

Topiramats metaboliseras inte i så hög utsträckning (endast cirka 20 %) hos friska frivilliga försökspersoner. Det kan 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 ¹⁴C-topiramats. 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 topiramats och dess metaboliter via njurarna (minst 81 % av dosen). Ungefär 66 % av en dos ¹⁴C-topiramats utsöndrades oförändrad i urinen inom fyra dagar. Efter dosering två gånger per dag av 50 mg och 100 mg topiramats, var genomsnittlig renalt clearance ca 18 ml/min respektive 17 ml/min. Det finns bevis på renal tubulär reabsorption av topiramats. Detta stöds av studier på råttor där topiramats 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

Topiramats visar liten variation mellan patienter när det gäller plasmakoncentrationer och har därför förutsägbar farmakokinetik. Topiramats farmakokinetik är linjär med konstant plasmaclearance och AUC ökar på ett dosproportionellt sätt inom området 100 till 400 mg som oral engångsdos hos friska frivilliga försökspersoner. Patienter med normal njurfunktion kan behöva 4 till 8 dagar för att uppnå steady-state för plasmakoncentrationer. Genomsnittlig toppkoncentration (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 topiramats två gånger per dag, var den genomsnittliga elimineringshalveringstiden ca 21 timmar.

Användning i kombination med andra antiepileptika

Vid samtidig administrering av upprepade doser av topiramats på 100 till 400 mg två gånger per dag samtidigt med fenytoin eller karbamazepin observerades dosproportionella öknings av plasmakoncentrationerna av topiramats.

Nedsatt njurfunktion

Topiramats plasmaclearance och renala clearance minskar hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). Till följd av detta förväntas högre plasmakoncentrationer av topiramats 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 eller svårt nedsatt njurfunktion rekommenderas hälften av den vanliga start- och underhållsdosen.

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

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 inte är dosoberoende och plasmakoncentrationer vid steady-state som ökar proportionellt med dosen. Barn har dock högre clearance och kortare elimineringshalveringstid. Följaktligen kan plasmakoncentrationerna av topiramat för samma dos i mg/kg vara lägre hos barn jämfört med vuxna. Liksom hos vuxna minskar leverenzyminducerande antiepileptika plasmakoncentrationerna vid steady-state.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I prekliniska studier har topiramat visat sig ha teratogena effekter på de djurarter som studerades (möss, råttor och kaniner). Hos möss blev fostrens viktutveckling och skelettossifikation långsammare vid 500 mg/kg/dag, vilket var en maternellt toxiska dos. Generellt sett var antalet fostermissbildningar hos möss ökade för alla läkemedelsbehandlade grupper (20, 100 och 500 mg/kg/dag).

Hos råttor observerades dosrelaterad maternell toxicitet och embryo-/fostertoxicitet (långsammare viktutveckling hos fostren och/eller skelettossifikation) vid doser fr.o.m. 20 mg/kg/dag och teratogena effekter (defekter på extremiteterna) vid 400 mg/kg/dag och mer. Hos kaniner noterades dosrelaterad maternell toxicitet fr.o.m. 10 mg/kg/dag med embryo-/fostertoxicitet (ökad dödlighet) fr.o.m. 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 var likartade med dem som setts med kolsyreanhydrashämmare, vilket inte har associerats med missbildningar hos människa. En lägre födelsevikt och viktutveckling hos avkomman under diperioden tyder också på effekter på tillväxt då dräktiga och digivande honråttor fick topiramat i doser på 20 eller 100 mg/kg/dag. Topiramat passerar placentabarriären hos råttor.

Hos unga råttor resulterade daglig oral administrering av topiramat vid doser på upp till 300 mg/kg/dag under utvecklingsperioden som motsvarar spädbarnsålder, barndom och tonår hos människa, i toxicitet liknande den hos vuxna djur (minskat matintag med minskad ökning av kroppsvikt; centrilobulär, hepatocellulär hypertrofi). Inga relevanta effekter på tillväxt av rörben (tibia) eller på mineraltätheten i ben (femur) konstaterades och inte heller några effekter på avvänjning från di eller i 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 någon genotoxisk potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna:

laktosmonohydrat

pregelatiniserad stärkelse (majs)

mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid (agglomerat)

mikrokristallin cellulosa

natriumstärkelseglykolat (typ A)
magnesiumstearat

Tablettens filmdragering:

Topiramat ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter

Vit Opadry II innehåller:

hypromellos
polydextros
glyceroltriacetat
makrogol 8000
titandioxid (E 171)

Topiramat ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter

Ljusgul Opadry II innehåller:

hypromellos
polydextros
glyceroltriacetat
makrogol 8000
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172)

Topiramat ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter

Gul Opadry II innehåller:

hypromellos
polydextros
glyceroltriacetat
makrogol 8000
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172)

Topiramat ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter

Brun Opadry II innehåller:

hypromellos
polydextros
glyceroltriacetat
makrogol 8000
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172)
röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC/PE/PVCD-Aluminium-blister:

2 år.

HDPE-burk:

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC/PE/PVCD-Aluminium-blister:

Förvaras vid högst 30° C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE-burk:

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVCD-Aluminium-blister och burk av HDPE med ett lock av polypropen som innehåller torkmedel (kiseldioxidgel 122).

Förpackningsstorlekar:

Topiramat ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200

Topiramat ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200

Topiramat ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200

Topiramat ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 19867

50 mg: 19868

100 mg: 19869

200 mg: 19870

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.9.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 23.9.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.4.2024