

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

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

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Topiramaatin pitoisuutta plasmassa ei tarvitse seurata Topimax-hoidon optimoimiseksi. Joskus harvoin käytettäessä topiramaattia samanaikaisesti fenytoiinin kanssa, voidaan fenytoiinin annosta joutua sovittamaan parhaan mahdollisen hoitotuloksen saavuttamiseksi. Kun fenytoiini- tai karbamatsepiinihoito aloitetaan tai lopetetaan Topimax-lisälääkehoidon yhteydessä, pitää Topimax-annos mahdollisesti muuttua.

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

Epilepsian monoterapia

Yleistä

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

Kun entsyymejä indusoiva lääkitys lopetetaan, topiramaattipitoisuus nousee. Topimax (topiramaatti) -annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos kliininen vaste niin osoittaa.

Aikuiset

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

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

Pediatriset potilaat (6-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

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

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

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

Aikuiset

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

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

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

Pediatriset potilaat (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

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

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

Migreeni

Aikuiset

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

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

Pediatriset potilaat

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

Erityisiä potilasryhmiä koskevat Topimaxin yleiset annossuositukset

Munuaisten vajaatoiminta

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

Koska topiramaatti eliminoituu plasmasta hemodialyysissä, on loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille hemodialyysin yhteydessä annettava Topimax-lisäannos, joka on noin puolet vuorokausiannoksesta. Lisäannoksesta puolet annetaan ennen dialyysyä 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.

Tyttölapsen ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

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

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

Antotapa

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

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

Topimax voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Migreenin ehkäisy:

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

Epilepsia:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Raskauden ehkäisyohjelma

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

Jotkut tiedot viittaavat lisääntyneeseen neurologisten kehityshäiriöiden riskiin lapsilla, jotka altistuvat

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

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

Tyttölapset

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

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

Oligohidroosi

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

Mielialahäiriöt/masennus

Mielialahäiriöiden ja masennuksen ilmaantuvuuden on havaittu lisääntyneen topiramaattihoidon aikana.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeitä useisiin eri käyttöaiheisiin saaneilla potilailla on raportoitu itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Epilepsialääkkeillä tehtyjen satunnaistettujen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten meta-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 itsemurhaliittännäisiä haittavaikutuksia (itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys, itsemurha) esiintyi 0,5 %:lla topiramaattia saaneista potilaista (46 potilaalla 8 652 hoidetusta potilaasta) ja ilmaantuvuus oli lähes kolminkertainen verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (0,2 %; 8 potilaalla 4 045 hoidetusta potilaasta).

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

Vakavat ihoreaktiot

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

Munuaiskivitauti

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Topiramaattia on käytettävä varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (CrCl ≤ 70 ml/min), koska heillä topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma on pienentynyt. Ks. annossuositukset munuaisten vajaatoimintapotilaille kohdasta 4.2.

Maksan vajaatoiminta

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

Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma -oireyhtymä

Oireyhtymää, johon kuuluvat akuutti myopia ja siihen liittyvä sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma, on raportoitu topiramaattihoitoa saaneilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja/tai silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla jotkin tai kaikki seuraavista: myopia, mydriaasi, etukammion madaltuminen, silmän verekyys (punoitus), suonikalvon irtauma, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma, makulan juovat ja kohonnut silmänsisäinen paine. Tähän oireyhtymään saattaa liittyä suprasiliaarinen nestekertymä, mikä johtaa linssin ja iiriksen anterioriseen siirtymään sekundaarisen ahdaskulmaglaukooman yhteydessä. Oireet ilmenevät yleensä yhden kuukauden kuluessa topiramaattihoitoon aloittamisesta. Toisin kuin primaarista ahdaskulmaglaukoomaa, joka on harvinainen alle 40-vuotiailla, topiramaattihoitoon liittyvää sekundaarista ahdaskulmaglaukoomaa on raportoitu sekä lapsi- että aikuispotilailla. Hoitona on topiramaattilääkityksen keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaiset toimenpiteet silmänpaineen alentamiseksi. Nämä toimenpiteet johtavat yleensä silmänsisäisen paineen alenemiseen.

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

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

Näkökenttäpuutokset

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

Metabolinen asidoosi ja sen jälkitilat

Topiramaattihoitoon voi liittyä hyperkloremista, ei anionivajeesta johtuvaa metabolista asidoosia (seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneminen normaalin viiterajan alapuolelle, kun respiratorista alkaloosia ei esiinny). Seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneminen johtuu topiramaatin munuaisten hiilihappoanhydraasia estävästä vaikutuksesta. Yleensä bikarbonaattitaso laskee tapahtuu hoidon alkuvaiheessa, vaikka sitä voikin tapahtua milloin tahansa hoidon aikana. Tällaiset pitoisuuden pienemiset 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 pienemistä alle arvon 10 mmol/l. Asidoosille altistavat sairaudet tai hoidot (kuten munuaissairaus, vaikeat hengityselinsairaudet,

epileptinen sarjakohtaus, ripuli, leikkaus, ketogeeninen ruokavalio tai tietyt lääkkeet) voivat voimistaa topiramaatin bikarbonaattia vähentävää vaikutusta.

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

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

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

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

Kognitiivisten toimintojen heikkeneminen

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

Hyperammonemia ja enkefalopatia

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

Jos potilaalle kehittyy selittämätöntä letargiaa tai 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 Topimax-hoidon aikana.

Sakkaroosi-intoleranssi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Topimaxin vaikutus muihin epilepsialääkkeisiin

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

vuoksi fenytoiinia saavien potilaiden fenytoinipitoisuuksia on seurattava, jos heillä ilmenee toksisuuteen viittaavia kliinisiä oireita tai merkkejä.

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

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

Muiden epilepsialääkkeiden vaikutus Topimaxiin

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

Samanaikaisesti annettu epilepsialääke	Epilepsialääkkeen pitoisuus	Topimaxin 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 laski 12 %, kun digoksiinia käytettiin samanaikaisesti Topimaxin kanssa. Havaitun muutoksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kun Topimax-hoito aloitetaan tai lopetetaan digoksiinihoidon aikana, on syytä kiinnittää tarkoin huomiota potilaan digoksiiniarvojen rutiiniluonteiseen seurantaan.

Keskushermostoa lamaavat aineet

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

Mäkikuisma (Hypericum perforatum)

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

Systeemiset hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

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

18 %, annoksella 400 mg/vrk 21 % ja annoksella 800 mg/vrk 30 %, kun Topimaxia annettiin lisälääkityksenä valproaattia käyttäville epilepsiapotilaille. Kummassakaan tutkimuksessa Topimax (annoksella 50–200 mg/vrk terveillä vapaaehtoisilla ja 200–800 mg/vrk epilepsiapotilailla) ei merkittävästi vaikuttanut altistukseen noretisteronille. Vaikka tutkimuksissa havaittiin annosriippuvainen väheneminen altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 200–800 mg/vrk (epilepsiapotilailla), ei merkittävää annosriippuvaista muutosta havaittu altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 50–200 mg/vrk (terveillä vapaaehtoisilla). Havaittujen muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Potilaiden, jotka käyttävät systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita yhdessä Topimax-valmisteen kanssa, on otettava huomioon ehkäisytehon heikkenemisen ja läpäisyvuodon lisääntymisen mahdollisuus. Potilaita on pyydettävä ilmoittamaan kaikista kuukautisvuodon muutoksista. Ehkäisyteho voi heikentyä, vaikka läpäisyvuotoa ei esiintyisikään. Systeemisiä hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia on kehoitettava käyttämään myös estemenetelmää.

Litium

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

Risperidoni

Terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla toistuvilla annoksilla tehdyissä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa tulokset olivat samanlaiset. Annettaessa risperidonia samanaikaisesti topiramaatin kanssa suurenevinä 100, 250 ja 400 mg:n vuorokausiannoksina risperidonin systeeminen altistus (annoksilla 1–6 mg/vrk) väheni (vakaan tilan AUC väheni 16 % annoksella 250 mg/vrk ja 33 % annoksella 400 mg/vrk). Koko vaikuttavan osuuden osalta erot AUC-arvoissa pelkän risperidonilääkityksen ja risperidonin ja topiramaatin yhdistelmähoidon välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Koko vaikuttavan osuuden (risperidoni ja 9-hydroksirisperidoni) farmakokinetiikassa havaittiin hyvin vähäisiä muutoksia, ja 9-hydroksirisperidonin osalta ei havaittu muutoksia lainkaan. Risperidonin koko vaikuttavan osuuden tai topiramaatin systeemisessä altistuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Kun topiramaatti lisättiin aiemmin aloitettuun risperidonihoitoon (1–6 mg/vrk), haittavaikutuksia ilmoitettiin useammin (90 %:lla potilaista) kuin ennen topiramaatin (250–400 mg/vrk) annon aloittamista (54 %:lla potilaista). Kun topiramaatti lisättiin risperidonihoitoon, 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 merkitsevästi hydroklooritiatsidin vakaan tilan farmakokinetiikkaan. Kliiniset laboratoriotulokset osoittivat seerumin kaliumpitoisuuden pienenevän topiramaatin tai hydroklooritiatsidin annon jälkeen, ja pitoisuus pieneni enemmän silloin, kun hydroklooritiatsidi ja topiramaatti annettiin yhdessä.

Metformiini

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin metformiinin ja topiramaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaa plasmassa, kun metformiinia annettiin yksin ja kun metformiinia ja topiramaattia annettiin samanaikaisesti. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että metformiinin keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) nousi 18 % ja keskimääräinen AUC_{0-12h} suureni

25 %, kun taas keskimääräinen puhdistuma/hyötyosuus (CL/F) -arvo pieneni 20 %, kun metformiini annettiin samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Topiramaatti ei vaikuttanut metformiinin huippupitoisuuden saavuttamisaikaan (t_{max}). Metformiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin kohdistuvien topiramaatin vaikutusten kliininen merkitys ei ole selvä. Suun kautta otetun topiramaatin puhdistuma näyttää pienenevän, kun topiramaattia annetaan samanaikaisesti metformiinin kanssa. Puhdistuman muutoksen suuruutta ei tiedetä. Topiramaatin farmakokineettisiin ominaisuuksiin kohdistuvien metformiinin vaikutusten kliininen merkitys ei ole selvä.

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

Pioglitatsoni

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

Glibenklamidi

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

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

Muut yhteisvaikutukset

Munuaiskivitaudille altistavat lääkkeet

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

Valproaatti

Topiramaatin ja valproaatin samanaikaisen käytön yhteydessä on esiintynyt hyperammonemiaa, johon on voinut liittyä enkefalopatiaa potilailla, jotka sietivät kumpaakin lääkettä, kun niitä annettiin yksin. Useimmissa tapauksissa oireet ja merkit lievenivät jommankumman lääkkeen annon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8). Tämä haittavaikutus ei johdu farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta.

Topiramaatin ja valproaatin yhteiskäyttöön on raportoitu liittyneen hypotermiaa, joksi on määritelty kehon ydinlämpötilan tahaton lasku < 35 °C:seen, mihin on saattanut liittyä hyperammonemiaa. Tämä haittavaikutus saattaa ilmentyä sekä topiramaattia että valproaattia käyttävälle potilaalle topiramaattihoitoon aloittamisen tai topiramaatin vuorokausiannoksen suurentamisen jälkeen.

Varfariini

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

Muut farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset

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

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

^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 epilepsia-kohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia naiselle ja sikiölle. Monoterapiaa on suosittava aina, kun se on mahdollista, koska useilla epilepsialääkkeillä annettuun hoitoon voi liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan, riippuen käytetyistä epilepsialääkkeistä.

Topiramaattiin liittyvät riskit

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

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

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

Merkittävä synnynnäinen epämuodostuma ja sikiön kasvun rajoittuminen

- Lisääntynyt synnynnäisten epämuodostumien riski (erityisesti huuli- ja suulakihalkio, siittimen alahalkio ja epämuodostumia eri elinjärjestelmissä) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuvan altistumisen jälkeen. Pohjois-Amerikassa pidetyn epilepsialääkkeiden raskausrekisterin topiramaattimonoterapiaa koskevat tiedot osoittivat, että merkittävien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys oli noin kolminkertainen (4,3 %) verrattuna vertailuryhmään, joka ei käyttänyt epilepsialääkkeitä (1,4 %). Pohjoismaissa tehdystä väestöpohjaisesta havainnoivasta rekisteritutkimuksesta saadut tiedot osoittivat, että merkittävien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys oli 2–3-kertainen (jopa 9,5 %) verrattuna vertailuryhmään, joka ei käyttänyt epilepsialääkkeitä (3,0 %). Lisäksi muista tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että monoterapiaan verrattuna epilepsialääkkeiden käyttöön 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 (< 2 500 grammaa) suurempi esiintyvyys vertailuryhmään verrattuna.
- Raskauden keston nähden pienikokoisten lasten (määritelty syntymäpainoksi, joka on alle 10. prosenttipisteen raskauden keston nähden korjattuna, sukupuolen mukaan jaoteltuna) esiintyvyys on lisääntynyt. Pohjois-Amerikassa pidetyn epilepsialääkkeiden raskausrekisterin mukaan topiramaattia saavilla naisilla raskauden keston nähden pienikokoisten lasten saamisen riski oli 18 % verrattuna 5 %:iin sellaisilla epilepsiaa sairastamattomilla naisilla, jotka eivät saaneet epilepsialääkehoitoa. Raskauden keston nähden pienikokoisia lapsia koskevien havaintojen pitkän aikavälin seurauksia ei voitu määrittää.

Neurologiset kehityshäiriöt

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

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

Käyttöaiheena epilepsia

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

Käyttöaiheena migreenin ehkäisy

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi (kaikki käyttöaiheet)

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

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

Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

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

Potilaalle on annettava täydelliset tiedot topiramaatin käyttöön raskauden aikana liittyvistä riskeistä, ja hänen on ymmärrettävä ne. Tähän sisältyy tarve erikoislääkärin konsultaatioon, jos nainen suunnittelee raskautta, ja jos nainen tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana, hänen on otettava nopeasti yhteyttä 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 ihmisen rintamaitoon runsaasti. Hoitoa saavien äitien rintaruokituilla vastasyntyneillä/imeväisikäisillä havaittuja vaikutuksia ovat olleet mm. ripuli, uneliaisuus, ärtyisyys ja riittämätön painonkehitys. Sen vuoksi on harkittava, keskeytetäänkö imetys vai keskeytetäänkö topiramaattihoidon/pidättyäntäänkö topiramaattihoidosta, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja topiramaattihoidosta koituvat hyödyt äidille (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

Taulukko 1: Topiramaatin haittavaikutukset					
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	nenän ja nielun tulehdus*				
Veri ja imukudos		anemia	leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia, eosinofilia	neutropenia*	
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys			allerginen turvotus*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		anoreksia, ruokahalun heikkeneminen	metabolinen asidoosi, hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia	hyperkloreminen asidoosi, hyperammonemia*, hyperammoneeminen enkefalopatia*	
Psyykkiset häiriöt	masennus	bradyfrenia, unettomuus, puheen tuottamisen	itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys, aistiharha,	mania, paniikkihäiriö, epätoivon tunne*, hypomania	

		<p>häiriö, ahdistuneisuus, sekavuustila, orientoitumis- häiriö, aggressiivisuus, mielialan muutos, agitaatio, mielialan vaihtelut, masentuneisuus, suuttumus, poikkeava käytös</p>	<p>psykoottinen häiriö, kuuloharha, näköharha, apatia, spontaanin puheen puute, unihäiriö, mielialan ailahtelu, sukuvietin heikkeneminen, levottomuus, kynelehtiminen, puhehäiriö/änkytys, euforinen mieliala, vainoharhaisuus, perseveraatio, paniikkikohtaus, itkuisuus, lukemishäiriö, nukahtamisvaikeus, tunneilmaisujen puuttuminen, poikkeavat ajatukset, sukupuolinen haluttomuus, haluttomuus, katkonainen uni/keskiyön tuntien unettomuus, häiriöherkkyys, aamuyöunettomuus, paniikkireaktio, kohonnut mieliala</p>		
Hermosto	tuntoharha, uneliaisuus, heitehuimaus	<p>keskittymishäiriö, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, kognitiivinen häiriö, henkisen suorituskyvyn lasku, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, kouristus, koordinaatiovaikeus, vapina, letargia, hypestesia, silmävärve, makuhäiriö, tasapainohäiriö, puhehäiriö (dysartria), intentiovapina, sedaatio</p>	<p>alentunut tajunnantaso, grand mal -kohtaus, näkökenttäpuutos, monimuotoiset paikallisalkuiset kohtaukset, puhehäiriö, psykomotorinen liikatoimeliaisuus, pyörtyminen, tuntohäiriö, kuolaaminen, liikaunisuus, afasia, puheen toisto, hypokinesia, dyskinesia, asentohuimaus, heikkolaatuinen uni, polttava tunne, tuntopuutos, haistamisharha, pikkuaivoireyhtymä, dysestesia, makuaistin vajavuus, stupor, kömpelyys, aura,</p>	<p>apraksia, uni-valverytmin häiriö, hyperestesia, hajuaistin heikkeneminen, hajuaistin puute, essentiaalinen vapina, akinesia, reagoimattomuus ärsykkeille</p>	

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

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

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

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

Pediatriiset potilaat

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa lapsilla useammin kuin aikuisilla ilmoitettuja

(≥ kaksinkertaisesti) haittavaikutuksia olivat:

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

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa lapsilla, mutta ei aikuisilla, 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 tutkimuskeskuksesta 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, huimaus 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: epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX11.

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

Aktiopotentiaaleja muodostuu jatkuvasti, kun neuronit altistuu pitkittyneelle depolarisaatiolle. Topiramaatti estää tätä tuotantoa aikariippuvaisesti, mikä viittaa natriumkanavien olosuhteista riippuvaiseen salpaukseen. Topiramaatti lisää frekvenssiä, jolla gamma-aminobutyyraatti (GABA) aktivoi GABA_A-reseptoreita ja lisää GABA:n kykyä käynnistää kloridi-ionien virtaus neuroneihin, mikä viittaa siihen, että topiramaatti tehostaa tämän estävän 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 merkittävästi bentsodiatsepiineistä, se voi muuttaa bentsodiatsepiineille epäherkkää GABA_A-reseptorin alatyyppejä. Topiramaatti estää kainiinihapon kykyä aktivoitua kainiinihappo/AMPA:n (alfa-amino-3-hydroksi-5-metyylisoksatsoli-4-propionihappo) kiihottavaa aminohapporeseptoreiden glutamaattialatyyppejä, mutta topiramaatti ei havaittavasti vaikuta N-metyyli-D-aspartaatin (NMDA) aktiviteettiin sen alareseptoreissa. Nämä topiramaatin vaikutukset olivat riippuvaisia sen pitoisuuksista vaihteluvälillä 1–200 mikrom ja vähäisin aktiviteetti havaittiin vaihteluvälillä 1–10 mikrom.

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

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

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

Poissaolokohtaukset

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Kalvopäällysteiset tabletit ja kovat kapselit ovat keskenään bioekvivalentteja.

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

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

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Muuttumaton topiramaatti ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (vähintään 81 % annoksesta). Noin 66 % ^{14}C -topiramaattiannoksesta poistui muuttumattomana virtsassa neljän vuorokauden kuluessa. Kun topiramaattia annettiin 50 mg kahdesti vuorokaudessa, keskimääräinen munuaispuhdistuma oli noin 18 ml/min ja vastaavasti kun annos oli 100 mg kahdesti vuorokaudessa,

keskimääräinen munuaispuhdistuma oli noin 17 ml/min. Topiramaatin reabsorptiosta munuaistiehyissä on näyttöä. Tätä tukevat rotilla tehdyt tutkimukset, joissa topiramaattia annettiin samanaikaisesti probenesidin kanssa, jolloin topiramaatin munuaispuhdistuma lisääntyi merkittävästi. Ihmisellä kokonaispuhdistuma on noin 20–30 ml/min suun kautta tapahtuvan annon jälkeen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Käyttö muiden epilepsialääkkeiden kanssa

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

Munuaisten vajaatoiminta

Topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma vähenevät keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ($CrCl \leq 70$ ml/min). Tästä johtuen odotetaan topiramaattiannoksen vakaan tilan pitoisuuksien plasmassa nousevan korkeammiksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vakaan tilan saavuttaminen kullakin annoksella kestää lisäksi pidempään. Jos potilas sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, annokseksi suositellaan puolta tavanomaisesta aloitus- ja ylläpitoannoksesta.

Topiramaatti poistuu hemodialyysissä tehokkaasti plasmasta. Hemodialyysin keston pidentyminen saattaa aiheuttaa topiramaattipitoisuuden 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 ei muutu iäkkäillä potilailla, kun heillä ei ole munuaissairautta.

Pediatriset potilaat (farmakokinetiikka 12 ikävuoteen saakka)

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Kapseli:

Liivate, titaanidioksidi (E171)

Painomuste:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy, PL 15, 02621 Espoo.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

15 mg kapseli: 16128

25 mg kapseli: 16129

50 mg kapseli: 16130

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. kesäkuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.3.2024