

## **VALMISTEYHTEENVETO**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

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

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

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

### **4. KLIINISET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

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

Lisälääkkeeksi aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaalle 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 annostitrusa 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 fenytoini- tai karbamatsepiinihoito aloitetaan tai lopetetaan topiramaattilislääkehoidon yhteydessä, pitää topiramaattianosta mahdollisesti muuttaa.

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

### Epilepsian monoterapia

#### *Yleistä*

Kun muu samanaikainen epilepsialääkitys lopetetaan pyrittääseen 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 entsyyymejä indusoiva lääkitys lopetetaan, topiramaattipitoisuus nousee. Topiramaatin annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos kliininen vaste niin osoittaa.

#### *Aikuiset*

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

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

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

Annostus ja annostitrus 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 välillä voidaan pidentää.

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

Epilepsian lisälääkitys (paikallisalkuiset kohtaukset [sekundaarisesti yleistyyt tai yleistymättömät], ensisijaisesti yleistyyt 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.

Kliinissä 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 topiramaattia käytetään lisälääkityksenä, suositeltu kokonaisvuorokausiannos on noin 5–9 mg/kg kahteen annokseen jaettuna. Annostitrus 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. Annostitrus aloitetaan annoksella 25 mg iltaisin yhden viikon ajan. Sen jälkeen vuorokausiannosta suurennetaan 25 mg:n lisäyksinä viikon välein. Jos potilas ei siedä titrausohjelmaa, annosmuutosten välillä 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 esiintymistiheden 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 pidempäään. Annokseksi suositellaan puolta tavanomaisesta aloitus- ja ylläpitoannoksesta (ks. kohta 5.2).

Koska topiramaatti eliminoituu plasmasta hemodialyysisissä, on loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille hemodialyysin yhteydessä annettava topiramaattia lisäännos, joka on noin puolet vuorokausiannoksesta. Lisäännoksesta puolet annetaan ennen dialyyysiä ja toinen puoli dialyyssin jälkeen. Lisäännoksen 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.

### *Iäkkääät potilaat*

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

### Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteisten tablettien jakamista tai murskaamista ei suositella.

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Migreenin estohoito raskauden aikana ja hedelmällisessä iässä olevilla naisille, elleivät he käytä erittäin tehokasta ehkäisyomenetelmää.

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

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

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

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

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskaana olevalle naiselle annettu topiramaatti voi vahingoittaa sikiötä ja hidastaa sikiön kasvua (pienikokoisuus raskauden kestoon nähdien ja alhainen syntymäpaino). Pohjois-Amerikan epilepsialääkkeitä koskevan raskausrekisterin (North American Antiepileptic Drug, NAAED) aineisto osoitti merkittävimpien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden olevan noin kolminkertainen

topiramaattimonoterapiaryhmällä (4,3 %) verrattuna ilman epilepsialääkitystä olleeseen verrokkiryhmään (1,4 %). Lisäksi muista tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että epilepsialääkkeiden yhdistelmäkäyttöön liittyy monoterapiaan verrattuna suurempi teratogenisten vaikutusten riski.

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

#### Oligohidroosi

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

#### Mielalahäiriöt ja masennus

Mielalahäiriöiden ja masennuksen ilmaantuvuuden on havaittu lisääntyneen topiramaattioidon aikana.

#### Itsemurha ja itsemurha-ajatuksset

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

Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa itsemurhaliiänsiä 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-ajatuksien ja itsetuhoisen käyttäytymisen havaitsemiseksi ja tarkoitukseenmukaista 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 Topiramat ratiopharm -valmisteen käyttö lopetettava.

#### Munuaiskivitauti

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

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

#### Munuaisosten vajaatoiminta

Topiramaattia pitää käyttää varoen potilaille, joiden munuaisosten toiminta on heikentynyt ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min), koska heillä topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma on heikentynyt. Tarkat annosteluohjeet potilaille, joiden munuaisosten 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 topiramaattihoitoa saaneilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla jotkin tai kaikki seuraavista: myopia, mydriaasi, etukammion madaltuminen, silmän verekkys (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 topiramaattioidon aloittamisesta. Toisin kuin primaarista ahdaskulmaglaukoomaa, joka on harvinainen alle 40-vuotiailla, topiramaattihoitoon liittyvä 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 näönmenetyks.

Topiramaattioidon asianmukaisuutta potilaalle, jolla on aiemmin esiintynyt silmäsairauksia, pitää harkita.

### Näkökenttäpuutokset

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

### Metabolinen asidoosi ja sen jälkitilat

Topiramaattihoitoon voi liittyä hyperkloreemista, ei anionivajeesta johtuva metabolista asidoosia (seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneminen normaalista viiterajan alapuolelle, kun respiratorista alkaloosia ei esiinny). Seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneminen johtuu topiramaatin munuaisten hiilihappoanhydraasia estäävästä vaikutuksesta.

Yleensä bikarbonaattitason lasku 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 sarjakohaus, ripuli, leikkaus, ketogeeninen ruokavalio tai tietty lääkkeet) voivat voimistaa topiramaatin bikarbonaattia vähentäävästä vaikutusta.

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

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 topiramaattioidon aikana suositellaan asianmukaista seurantaa, kuten seerumin bikarbonaattipitoisuuden mittautta. 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 epilepsialääkyksestä. Kirjallisuudessa on raportoitu annoksen pienentämistä tai lääkehoidon 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 encefalopatia

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

Jos potilaalle kehittyy selittämätöntä letargiaa tai mielentilan muutoksia topiramaattimonoterapiaan tai -liitännäishoitoon liittyen, hyperammoneemisen encefalopatiian 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 Topirammat ratiopharm -hoidon aikana.

### Apuaineet

#### *Laktoosi*

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

#### *Natrium*

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

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

### Topiramat ratiopharmin vaikutus muihin epilepsialääkkeisiin

Topiramaatti ei vaikuta samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden (fenytoiini, karbamatepiini, valproaatti, fenobarbitaali, primidoni) vakaan tilan pitoisuksiin plasmassa. Yksittäisillä potilailla topiramaatin lisääminen fenytoiinihoitoon voi kuitenkin nostaa plasman fenytoinipitoisuutta. Tämä voi johtua tietyn entsyymin (CYP2C19) polymorfisen isoformin estymisestä. Siksi fenytoiinia saavien potilaiden fenytoinipitoisuus 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 pitoisuksiin plasmassa topiramaattiannostuksella 100–400 mg/vrk. Myöskään topiramaatin vakaan tilan pitoisuksissa ei havaittu muutoksia lamotrigiinhoidon aikana eikä sen lopettamisen jälkeen (keskimääräinen lamotrigiiniannos 327 mg/vrk).

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

### Muiden epilepsialääkkeiden vaikutus Topiramat ratiopharmiin

Fenytoiini ja karbamatepiini alentavat plasman topiramaattipitoisuutta. Kun fenytoiini- tai karbamatepiinihoitoa aloitetaan tai lopetetaan topiramaattihoidon aikana, pitää topiramaattiannos mahdollisesti sovittaa klinisen vasteen mukaisesti. Valproaattihoidon aloittaminen tai lopettaminen ei muuta

plasman topiramaattipitoisuutta klinisesti merkitsevästi eikä topiramaattiannoksen sovittaminen ole tarpeen. Nämä yhteisvaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Samanaikaisesti annettu epilepsialääke	Epilepsialääkkeen pitoisuus	Topiramaatin pitoisuus
Fentyoini	↔**	↓
Karbamatsepiini	↔	↓
Valproaatti	↔	↔
Lamotrigiini	↔	↔
Fenobarbitaali	↔	ET
Primidoni	↔	ET

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

\*\* = pitoisuus plasmassa nousee yksittäisellä potilaalla

↓ = pitoisuus plasmassa laskee

ET = ei tutkittu

### Muut lääkeaineinteraktiot

#### *Digoksiini*

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

#### *Keskushermostoa lamaavat aineet*

Topiramaatin samanaikaista käyttöä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa ei ole arvioitu klinisissä 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 klinisia tutkimuksia ei ole tehty.

#### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdynässä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ainoana lääkityksenä 50–200 mg:n vuorokausiannoksina annettu topiramaatti ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi keskimääräiseen altistukseen (AUC) yhdistelmähkäisytabletin (1 mg noretisteronia ja 35 µg etinyliestradiolia) kummallekaan ainesosalle. Toisessa tutkimuksessa altistus etinyliestradiolille väheni tilastollisesti merkitsevästi. Topirammat ratiopharm -annoksella 200 mg/vrk muutos oli 18 %, annoksella 400 mg/vrk 21 % ja annoksella 800 mg/vrk 30 %, kun Topirammat 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 etinyliestradiolille annosvälillä 200–800 mg/vrk (epilepsiapotilailla), ei merkittävä annosriippuvaista muutosta havaittu altistuksessa etinyliestradiolille annosvälillä 50–200 mg/vrk (terveillä vapaaehtoisilla). Havaittujen muutosten klinistä merkitystä ei tiedetä. Ehkäisytehon heikkenemisen ja läpäisyvuotojen lisääntymisen mahdollisuus pitäisi ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät suun kautta otettavaa yhdistelmähkäisyvalmisteita samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan mahdollisista kuukautisvuodossa tapahtuvista muutoksista. Ehkäisyteho voi heiketä, vaikkei läpäisyvuotoja esiintyisikään.

#### *Litium*

Terveillä vapaaehtoisilla havaittiin lithiumin systeemisen altistuksen vähenemistä (AUC-arvo pieneni 18 %), kun lithiumia käytettiin samanaikaisesti 200 mg:n vuorokausiannoksina annetun topiramaatin kanssa. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien elimistössä lithiumin farmakokinetiikka ei muuttunut 200 mg:n

vuorokausiannoksina annetun topiramaattioidon aikana, mutta systeemisen altistuksen havaittiin lisääntyneen (AUC-arvo suureni 26 %) annettaessa topiramaattia enintään 600 mg:n vuorokausiannoksina. Litiumpitoisuksia on seurattava, kun lithiumia annetaan samanaikaisesti topiramaatin kanssa.

#### *Risperidoni*

Terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla toistuvilla annoksilla tehdyyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa tulokset olivat samanlaiset. Annettaessa risperidonia samanaikaisesti topiramaatin kanssa suurenevina 100, 250 ja 400 mg:n vuorokausiannoksina risperidonin systeeminen altistus (annoksilla 1–6 mg/vrk) väheni (vakaan tilan AUC väheni 16 % annoksella 250 mg/vrk ja 33 % annoksella 400 mg/vrk). Koko vaikuttavan osuuden osalta erot AUC-arvoissa pelkän risperidoninlääkyksen ja risperidonin ja topiramaatin yhdistelmähoidon välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseväät. 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 unelaisuus (27 % topiramaatin ja risperidonin yhdistelmällä ja 12 % pelkällä risperidonilla), tuntoharhat (22 % ja 0 %) ja pahoinvointi (18 % ja 9 %).

#### *Hydroklooritiatsidi*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimussa 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 topiramaattilääkykkeen. Tämän muutoksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Hydroklooritiatsidin lisääminen topiramaattilääkykkeen 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 tehdyyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimussa arvioitiin metformiinin ja topiramaatin vakaan tilan farmakokinetiikka 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/hyötyosuuus (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 metformiinhoidon aikana, potilaiden rutiniinluontaiseen seurantaan on syytä kiinnittää tarkoin huomiota, jotta heidän diabeteksensa saadaan pidetyksi asianmukaisesti hallinnassa.

#### *Pioglitatsoni*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimussa 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 löydosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kun topiramaatti lisätään pioglitatsonihoitoon tai

pioglitatsoni lisätään topiramaattihoitoon, potilaiden rutiniluontiseen seurantaan on syytä kiinnittää tarkoin huomiota, jotta heidän diabeteksensa saadaan pidetyksi asianmukaisesti hallinnassa.

### *Glibenklamidi*

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla tehdysä 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 rutiniluontiseen 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 välittää tällaisten lääkkeiden käyttöä, koska ne voivat edistää munuaiskivien muodostumiselle suotuisan fysiologisen ympäristön kehitymistä.

#### *Valproaatti*

Topiramaatin ja valproaatin samanaikaiseen käytön yhteydessä on esiintynyt hyperammonemiaa, johon on voinut liittyä encefalopatiaa 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 yhteiskäytöön 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 käytäneillä 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 välistä mahdollisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Yhteenvetö 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.

### **Yhteenvetö muiden kliinisten farmakokineettisten lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimusten tuloksista**

<b>Samanaikainen lääkitys</b>	<b>Samanaikaisen lääkityksen pitoisuus<sup>a</sup></b>	<b>Topiramaatin pitoisuus<sup>a</sup></b>
Amitriptyliini	$\leftrightarrow$ nortriptyliinimetaboliitin $C_{\max}$ ja $AUC$ suurenivat 20 %	ET
Dihydroergotamiini (suun kautta ja ihmälle)	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
Haloperidoli	$\leftrightarrow$ pelkistyneen metaboliitin $AUC$ suureni 31 %	ET

Propranololi	↔ 4-OH propranololin C <sub>max</sub> suureni 17 % (50 mg topiramaattia 12 tunnin välein)	C <sub>max</sub> 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) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup>%-määrä kuvaaa muutosta hoidon keskimääräisessä C<sub>max</sub> – tai AUC-arvossa monoterapien suhteeseen

↔ = Ei vaikutusta kanta-aineen C<sub>max</sub> – ja AUC-arvoon ( $\leq 15\%$  muutos)

ET = Ei tutkittu

\*DEA = desasettylidiltiatseemi, DEM = N-desmetyylidiltiatseemi

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

###### Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvä riski

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

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

###### Topiramaattiin liittyvä riski

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

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

Raskausrekistereistä saadut kliiniset tiedot osoittavat, että topiramaattimonoterapialle altistuneilla vastasyntyneillä on

- Suurentunut synnynnäisten epämuodostumien riski, etenkin huuli-suulakihalkion, hypospadian ja useiden muiden elinjärjestelmien poikkeavuuksien esiintyvyydestä, ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen altistumisen jälkeen. Pohjois-Amerikan epilepsialääkkeitä koskevan raskausrekisterin (North American Antiepileptic Drug, NAAED) aineisto osoitti merkittävimpien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden olevan kolminkertainen topiramaatti-monoterapiaryhmällä (4,3 %) ilman epilepsialääkystä olleeseen verrokkiryhmään (1,4 %) nähdien. Lisäksi muista tutkimuksista saadut tiedot osoittivat, että epilepsialääkkeiden yhdistelmäkäytöön liittyy monoterapiaan verrattuna suurempi teratogenisten vaikutusten riski. Riskin on raportoitu olevan annosriippuvainen; vaikutuksia havaittiin kaikilla annoksilla. Jos topiramaattihoitoa saavan naisen lapsella on jokin synnynnäinen epämuodostuma, epämuodostumien riski vaikuttaa olevan seuraavien topiramaatille altistuneiden raskauksien yhteydessä suurempi.

- Yleisemmin alhainen syntymäpaino (< 2500 grammaa) verrokkiryhmään verrattuna.
- Yleisemmin pienikokoisuutta raskauden kestoon nähdent (pienikokoisuudeksi raskauden kestoon nähdent määritellään sukupuolen mukaan ositettu syntymäpaino, joka on alle gestaatioillä korjatun 10. Persentiilin). Pienikokoisuudesta raskauden kestoon nähdent aiheutuneita pitkääkaisseurausia ei pystytty selvittämään.

### Epilepsia

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

### Migreenin estohoitto

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

### Imetyks

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että topiramaatti erittyy rintamaitoon. Topiramaatin erittymistä ihmisen äidinmaitoon ei ole arvioitu kontrolloiduissa tutkimuksissa. Yksittäiset havainnot potilailla viittaavat siihen, että topiramaattia erittyy ihmisenä 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 topiramaattihoistosta, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja topiramaattihoistosta 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 vastaviaa oireita. Valmiste voi myös aiheuttaa näköhäiriötä 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 klinisistä tutkimuksista kerättyjen potilastietojen perusteella. Tietokannassa on 20 kaksoissokkoutettuun tutkimukseen osallistuneiden 4 111 potilaan (3 182 topiramaattia saanutta ja 929 lumeläkettä saanutta) ja 34 avoimeen tutkimukseen osallistuneiden 2 847 potilaan tiedot. Tutkimuksissa topiramaattia käytettiin lisälääkyksenä potilaille, joilla oli ensisijaisesti yleistyviä tooniskloonisia kohtauksia, paikallisalkuisia kohtauksia ja Lennox-Gastaut'n oireyhtymään liittyviä kohtauksia, monoterapiana potilaille, joilla oli tuore tai äskettäin diagnostoitu epilepsia, ja migreenin estohoitoon. Suurin osa havaittuista haittavaikutuksista oli vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Klinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut (merkitty taulukkoon "") haittavaikutukset on sisällytetty taulukkoon 1 niiden klinisissä tutkimuksissa todetun esiintymistiheden mukaan. Esiintymistihleys ilmoitetaan seuraavasti:

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

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys  $>5\%$  ja suurempi kuin lumelääkkeellä ainakin yhdessä indikaatiolla topiramaatilla tehdyyissä 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, silmävärvä, tuntoharhat, uneliaisuus, vapina, kahtena näkeminen, näön hämärtyminen, ripuli, pahoinvoindi, uupumus, ärttyvyys 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*	
Immuuni-järjestelmä		Yliherkkyys			Allerginen turvotus*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia, ruokahalun heikkeneminen	Metabolinen asidoosi, hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia	Hyperkloreeminen asidoosi, hyperammoneemia*, hyperammoneeminen encefalopatia*	
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Bradyfrenia, unettomuus, puheen tuottamisen häiriö, ahdistuneisuus, sekavuustila, orientoitumishäiriö, aggressiivisuus, mielialan muutos, agitaatio, mielialan vaihtelut, masentuneisuus, suuttumus, poikkeava käytös	Itsemurha-ajatuksset, itsemurhayritys, aistiharha, psykoottinen häiriö, kuuloharha, näköharha, apatia, spontaanin puheen puute, unihäiriö, mielialan ailahotelu, sukuvietin heikkeneminen, levottomuus, kyynelehtiminien, puhehäiriö/änyktyys, euforinen mieliala, vainoharhaisuus, perseveraatio,	Mania, paniikkihäiriö, epätoivon tunne*, hypomania	

			paniikkikohtaus, itkuisuus, lukemishäiriö, nukahtamis- vaikeus, tunneilmaisujen puuttuminen, poikkeavat ajatuksset, sukupuolinens haluttomuus, haluttomuus, katkonainen uni/keskiyön tuntien unettomuus, häiriöherkkyyys, aamuyö- unettomuus, paniikkireaktio, kohonnut mieliala		
Hermosto	Tuntoharha, uneliaisuus, heitehuimaus	Keskittymis- häiriö, muistin heikkeneminen muistinmenetys, kognitiivinen häiriö, henkisen suorituskyvyn lasku, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, kouristus, koordinaatio- vaikeus, vapina, letargia, hypesthesia, silmävärve, makuhäiriö, tasapainohäiriö, puhehäiriö (dysartria), intentiovapina, sedaatio	Alentunut tajunnantaso, grand mal -kohtaus, näkökenttä- puutos, monimuotoiset paikallisalkuiset kohtauksset, puhehäiriö, psykomotorinen liikatoimelai- suus, pyörtyminen, tunohäiriö, kuolaaminen, liikaunisuus, afasia, puheentoisto, hypokinesia, dyskinesia, asentohuimaus, heikkolaatuinen uni, polttava tunne, tuntopuutos, haistamisharha, pikkuaivo- oireyhtymä, dysestesia, makuaistin vajavuus, stupor, kömpelyys, aura, makuaistin puute, dysgrafia,	Apraksia, univalverytmin häiriö, hyperesthesia, hajuaistin heikkenemi- nen, hajuaistin puute, essentiaalinen vapina, akinesia, reagoimatto- muus ärsykkeille	

			dysfasia, perifeerinen neuropatia, pyörtymisen ennakko-oireet, dystonia, formikaatio		
Silmät		Näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, näköhäiriöt	Näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökentän puutos (skotooma), likitaittoisuus*, epänormaalit tuntemus silmässä*, kuivat silmät, valonarkkuus, luomikouristus, lisääntynyt kyynelnesteen eritys, valonvälähdysten näkeminen (fotopsia), mydriasi, ikänäkö	Toispuolinen sokeus, ohimenevä sokeus, glaukooma, akkommodaatiöhäiriö, muuttunut näkösyvyyden aistimus, flimmeriskotooma, silmäluomen turvotus*, hämäräsokeus, heikkonäköisyys	Ahdaskulmaglaukooma*, makulopatia*, silmien liikehäiriö*, sidekalvon turvotus*, uveiitti
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*	Rasitusengenahdistus, liikaeritys nenän sivuonteloista, ääntöhäiriö (dysfonia)		
Ruoansulatuseli mistö	Pahoinvointi, ripuli	Oksentelu, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia, vatsakipu, suun kuivuminen, mahavaivat, suun	Haimatulehdus, ilmavaivat, refluksi-esofagiitti, alavatsakipu, suun hypesthesia, ienverenvuoto, vatsan pingottuminen,		

		tuntoharha, gastriitti, epämiellyttäävä tuntemus vatsassa	keskiylävatsan vaivat, vatsan arkuus, lisääntynyt syljeneritys, suukipu, pahanhajuinen hengitys, kielikipu		
Maksa ja sappi				Hepatiitti, maksan toimintahäiriö	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, ihottuma, kutina	Hikoilukyvyttö- myys, kasvojen hypesthesia, nokkosihottuma, punoitus, yleistynyt kutina, makulaarinen ihottuma, ihon värinmuutos, allerginen ihottuma, kasvojen turvotus	Stevens– Johnsonin oireyhymä*, erythema multiforme*, poikkeava ihon haju, silmänympä- ryksen turvotus*, paikallinen nokkos- ihottuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskouristuk- set, lihaskipu, lihasnykäys, lihasten heikkous, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu	Nivelturvotus*, luurankolihasten jäykkyys, kylkikipu, lihasväsymys	Alaraajavai- vat*	
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivi- tauti, tiheävirtsaisuus, virtsaamiskipu, nefrokalsinoosi*	Virtsarakkokiivi, virtsan pidätyskyvyttö- myys, verivirtsaisuus, pidätyskyvyttö- myys, virtsaamispakko, munuaiskivi- kohtaus, munuaiskipu	Kivi virtsan- johtimessa, munuaistiehyt- peräinen asidoosi*	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektilähäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuumi, voimattomuus, ärtyneisyys, kävelylähäiriö, epänormaali olo, huonovointisuus	Liikalämpöisyys, jano, flunssan kaltainen sairaus*, hitaus, ääreisosten kylmyys, juopumuksen tunne,	Kasvojen turvotus,	

			hermostuneisuuden tunne		
Tutkimukset	Painon lasku	Painon nousu*	Kiteitä virtsassa, poikkeava tandemkävelytestin tulos, valkosolumääärän lasku, maksentsyympitoisuuden suureneminen	Veren bikarbonaattipitoisuuden lasku	
Sosiaaliset olosuhteet			Oppimishäiriö		

\* todettiin haittavaikutukseksi myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä saatujen spontaaniraporttien perusteella. Esiintymistieys 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) haittavaikutuksia olivat:

- Ruokahalun heikkeneminen
- Ruokahalun lisääntyminen
- Hyperkloreeminen asidoosi
- Hypokalemia
- Poikkeava käytös
- Aggressivisuus
- Apatia
- Nukahtamisvaikeus
- Itsemurha-ajatuukset
- Keskittymishäiriöt
- Letargia
- Uni-valverytmin häiriö
- Heikkolaatuinen uni
- Lisääntynyt kyynelnesteen eritys
- 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 lääkevalmisten hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja merkit

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

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

### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttiin 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 neuron altistuu pitkittyneelle depolarisaatiolle. Topiramaatti esti tätä tuontoa aikariippuvaisesti, mikä viittaa natriumkanavien olosuhteista riippuvaiseen salpaukseen. Topiramaatti lisäsi frekvenssiä, jolla gamma-aminobutyraatti (GABA) aktivoi GABA<sub>A</sub>-reseptoreita ja lisäsi GABA:n kykyä käynnistää kloridi-ionien virtaus neuroneihin, mikä viittaa siihen, että topiramaatti tehostaa tämän inhibitorisen välittäjääineen toimintaa.

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

Koska topiramaatin antiepileptinen vaikutustapa eroaa selvästi bentsodiatsepiineistä, se voi muuttaa bentsodiatsepiineille epäherkkää GABA<sub>A</sub>-receptorin alatyyppejä. Topiramaatti estää kainiinhapon kykyä aktivoida kainiinhappo/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 pitoisuksista vaihteluvälillä 1–200 µM ja vähäisin aktiviteetti havaittiin vaihteluvälillä 1–10 µM.

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

Eläinkokeissa topiramaatti osoitti kouristuksia ehkäisevää vaikutusta rotalla ja hiirellä tehdyissä maksimaalinen sähköskokkikouristus -testeissä (MES, maximal electrochock seizure) ja tehosí jyrssijöiden 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<sub>A</sub>-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 fenytoiniin osoitti additiivista kohtauksia ehkäisevää vaikutusta. Hyvin kontrolloiduissa lisälääketutkimuksissa (add-on tutkimus) ei osoitettu korrelatiota topiramaatin alimman pitoisuuden ja sen kliinisen tehon välillä. Toleranssia ihmisellä ei ole osoitettu.

#### Poissaolokohtaukset

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

Tutkimuksessa vertailtiin topiramaatin (28 tutkittavalla) ja levetirasettaamin vaikutuksia kasvuun, kehitykseen ja luoston mineralisaatioon. Kasvun havaittiin jatkuvan kummassakin hoitoryhmässä, mutta topiramaattiryhmässä osoitettiin painon ja luuntihedyn keskimääräisen vuosittaisen muutoksen lähtötilanteesta vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi levetirasettamiryhmään 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 eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, ei sitoudu merkittävästi proteiineihin eikä sillä ole kliinisesti merkityksellisiä aktiivisia metaboliitteja.

Topiramaatti ei voimakkaasti indusoи lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, lääke voidaan antaa aterian yhteydessä tai erikseen ja topiramaatin pitoisuutta plasmassa ei tarvitse rutiininomaisesti seurata. Klinisissä tutkimuksissa ei havaittu yhdenmukaista syy-yhteyttä plasman lääkeaineepitoisuuden ja tehon tai haittavaikutusten välillä.

#### *Imeytyminen*

Topiramaatti imeyytyy 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 <sup>14</sup>C-topiramaattiannoksesta imeytyi keskimäärin vähintään 81 %. Ruokailulla ei ollut kliinistä merkitystä topiramaatin hyötyosuuteen.

## *Jakautuminen*

Yleensä topiramaatti sitoutuu plasman proteiineihin 13–17 -prosenttisesti. Erytosyyteissä on havaittu pienikapasideettisia sitoutumispaijkoja, jotka kyllästivät, kun plasman topiramaattipitoisuus ylittää 4 µg/ml. Jakautumistilavuus vaihteli käänteisesti annoksen suhteeseen. 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 johtuvat naispuolisten potilaiden suuremmasta rasvaprosentista eikä sillä ole kliinistä merkitystä.

## *Biotransformaatio*

Topiramaatti ei metaboloidu laajasti (vain noin 20-prosenttisesti) terveissä koehenkilöissä. Jos samanaikaisesti annetaan tunnetusti lääkkeitä metaboloivia entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä, topiramaatin metaboloituminen voi lisääntyä 50 %-iin. Ihmisen plasmasta, virtsasta ja ulosteesta on eristetty, kuvattu ja tunnistettu kuusi hydroksylaation, hydrolyysin ja glukuronidaation kautta muodostuvaa metaboliittiä. Kukin metaboliitti vastaa alle 3 %-sta  $^{14}\text{C}$ -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 %  $^{14}\text{C}$ -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 ( $\text{C}_{\max}$ ) 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 karbamatsepiiniin kanssa, havaittiin annosriippuvaista topiramaattipitoisuuden nousua plasmassa.

## *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Topiramaatti poistuu hemodialyyssä tehokkaasti plasmasta. Hemodialyyssin keston pidentyminen saattaa aiheuttaa topiramaattipitoisuuden pienemisen epilepsiakohtaukset hallinnassa pitämiseen tarvittavien pitoisuuskseen alapuolelle. Jotta plasman topiramaattipitoisuuden nopea pieneminen voidaan välttää hemodialyyssin aikana, lisäannos topiramaattia saattaa olla tarpeen. Annoksen varsinaisessa säättämisessä on otettava huomioon 1) dialyyssin 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.

### *Iäkkääät potilaat*

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

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

Samalla tavoin kuin lisälääkityksenä topiramaattia saavien aikisten 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 puolintumisaika on lyhyempi. Siksi topiramaatin pitoisuus plasmassa samalla mg/kg annostuksella voi olla lapsilla pienempi kuin aikuisilla. Kuten aikuisissa, maksientsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet pienentävät vakaan tilan pitoisuutta plasmassa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyn 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 teratogeenisia vaikutuksia tutkittuihin lajeihin (hiiri, rotta ja kaniini). Hiirillä sikiön painonkehitys ja luunmuodostus hidastuvat emolle toksisella annoksella 500 mg/kg/vrk. Sikiön epämuodostumien kokonaismäärä hiirillä kasvoi kaikissa lääketä saaneissa ryhmässä (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 teratogeenisia 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 teratogeenisia 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 keskenkasvuisille 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 liittyvä vähentynyttä painonrousua, 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), pariutumis-, 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 päälyste:

Topiramat ratiopharm 25 mg tabletti, kalvopäälysteinen  
Opadry II valkoinen:  
hypromelloosi  
polydekstroosi  
glyserolitriasettaatti  
makrogoli 8000  
titaanidioksidi (E 171)

Topiramat ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäälysteinen  
Opadry II vaaleankeltainen:  
hypromelloosi  
polydekstroosi  
glyserolitriasettaatti  
makrogoli 8000  
titaanidioksidi (E 171)  
keltainen rautaoksidi (E 172)

Topiramat ratiopharm 100 mg tabletti, kalvopäälysteinen  
Opadry II keltainen:  
hypromelloosi  
polydekstroosi  
glyserolitriasettaatti  
makrogoli 8000  
titaanidioksidi (E 171)  
keltainen rautaoksidi (E 172)

Topiramat ratiopharm 200 mg tabletti, kalvopäälysteinen  
Opadry II ruskea:  
hypromelloosi  
polydekstroosi  
glyserolitriasettaatti  
makrogoli 8000  
titaanidioksidi (E 171)  
keltainen rautaoksidi (E 172)  
punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

PVC/PE/PVDC-Alumiiniläpipainopakkaukset:  
2 vuotta.

HDPE-purkki:  
3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

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

HDPE purkki:  
Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyyppit ja pakkauskoot**

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei vältämättä 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**

19.5.2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

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

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett.

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

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

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

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

### **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.

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

## 4.2 Dosering och administreringssätt

### Dosering

Det rekommenderas att behandlingen inleds med en låg dos följd 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 topiramat för att optimera behandlingen. I sällsynta fall kan tillägg av topiramat till fenytoin kräva en justering av fenytoindosen för att uppnå optimalt kliniskt utfall. Tillägg eller utsättning av fenytoin och karbamazepin vid tilläggsbehandling med topiramat kan kräva dosjustering av topiramat.

Hos patienter med eller utan anamnes på krampanfall eller epilepsi ska antiepileptika, inklusive topiramat, 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 topiramat i doser upp till 100 mg/dag som migränprofylax. I pediatriskt kliniska prövningar sattes topiramat gradvis ut under en period på 2–8 veckor.

### Monoterapi vid epilepsi

#### *Allmänt*

När annan samtidig epilepsimedicinering sätts ut för att uppnå monoterapi med topiramat, ska hänsyn tas till de effekter detta möjligt 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 topiramat 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 titringsregimen, kan mindre dosökningar eller längre intervall mellan dosökningarna användas.

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

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

Dos och titringshastighet 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 titringsregimen, kan mindre dosökningar eller längre intervall mellan dosökningarna användas.

Rekommenderat initialt måldosområde vid monoterapi med topiramat 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 längsta 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).

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

Rekommenderad total daglig dos av topiramat som tilläggsbehandling är ungefär 5 till 9 mg/kg/dag, uppdelat på två dostillfällen. Titreringen 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 (uppdelenat 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 topiramat vid profylaktisk behandling av migränhuvudvärk är 100 mg/dag uppdelat på två dostillfällen. Titreringen 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 iakttas 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 ( $CL_{CR} \leq 70 \text{ ml/min}$ ) 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 tabletterna 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 hjälpmämne som anges i avsnitt 6.1.

Profylax av migränhuvudvärk under graviditet samt till fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod.

### **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).

#### Fertila kvinnor

Topiramat kan orsaka fosterskador och hämmad fostertillväxt (litenhet för sin ålder i relation till graviditetslängd och låg födelsevikt) när det administreras till en gravid kvinna. Data från The North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry för topiramat som monoterapi visade en cirka tre gånger högre förekomst av betydande medfödda missbildningar (4,3 %), jämfört med en referensgrupp som inte använde antiepileptika (1,4 %). Dessutom indikerar data från andra studier att det, jämfört med monoterapi, finns en ökad risk för teratogena effekter i samband med användning av epilepsiläkemedel i form av kombinationsterapi.

Innan en behandling med topiramat sätts in hos en kvinna i fertil ålder ska ett graviditetstest göras och en mycket effektiv preventivmetod rekommenderas (se avsnitt 4.5). Patienten ska få noggrann information om riskerna som är förenade med användning av topiramat under en graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### 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.

### Självmord och självmordstankar

Tankar på självmord och självskadebeteende 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 självskadebeteende. 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 självskadebeteende, och adekvat behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att söka medicinsk rådgivning om tecken på självmordstankar eller självskadebeteende uppstår.

### Allvarliga hudreaktioner

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

### Njursten

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

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

### Nedsatt njurfunktion

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

### Nedsatt leverfunktion

Topiramat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom clearance av topiramat kan vara nedsatt.

### Akut myopi och sekundärt glaukom med trångkammarvinkelsyndrom

Ett syndrom bestående av akut myopi förknippat med sekundärt glaukom med trång kammarvinkel har rapporterats hos patienter som fått topiramat. 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 trång kammarvinkel. Symtomen uppkommer vanligtvis inom 1 månad efter initiering av topiramatbehandling. I motsats till primärt glaukom med trång kammarvinkel, vilket är sällsynt hos patienter som är yngre än 40 år, har sekundärt glaukom med trång kammarvinkel i samband med topiramat rapporterats hos såväl pediatriskt patienter som vuxna. Behandlingen omfattar avbrytande av topiramatbehandlingen 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 förföll med permanent synförlust.

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

#### Synfältsdefekter

Synfältsdefekter utan samband med förhöjt intraokulärt tryck har rapporterats hos patienter som behandlats med topiramat. I kliniska studier var flertalet av dessa händelser reversibla efter utsättning av topiramat. Om synfältsdefekter uppträder i vilket skede som helst av en behandling med topiramat bör utsättning av läkemedlet övervägas.

#### Metabolisk acidosis och följdtillstånd

Hyperkloremisk metabolisk acidosis utan anjongap (d.v.s. sänkt serumbikarbonat under det normala referensområdet utan respiratorisk alkalos) kan förekomma i samband med en topiramatbehandling. Denna minskning av serumbikarbonat beror på topiramats 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 pediatriska patienter). I sällsynta fall har patienter upptäckt 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 nefrokalcinos och kan eventuellt leda till osteopeni (se ovan – Njursten).

Kronisk metabolisk acidosis hos pediatriska patienter kan minska tillväxthastigheten. Effekten av topiramat på benstommen har inte systematiskt undersökts hos vuxna patienter. En ettårig, öppen studie med pediatriska 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 arytmia), 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 reducering 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.

#### Kosttillägg

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 viktminskning. Kosttillägg eller ökat födointag kan övervägas om patienten förlorar i vikt vid behandling med Topiramat ratiopharm.

#### Hjälpmännen

##### *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). Fölkartligen bör alla patienter som står på fenytoin och visar kliniska tecken eller symptom på toxicitet få sina fenytoinnivåer övervakade.

En farmakokinetisk interaktionsstudie på patienter med epilepsi indikerade att tillägg av 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 signifika 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.

#### *Orala 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 antikoncepcionell effekt och ökade genombrottsblödningar bör beaktas hos patienter som tar orala preventivmedel av kombinationstyp tillsammans med topiramat. Patienter som tar östrogeninnehållande preventivmedel ska uppmanas rapportera eventuella förändringar i blödningsmönstret. Den antikoncepcionella effekten kan minska även utan genombrottsblödningar.

#### *Litium*

Hos friska frivilliga försökspersoner observerades en minskning (18 % för AUC) i systemisk exponering för lithium vid samtidig administrering av topiramat 200 mg/dag. Hos patienter med bipolär sjukdom var farmakokinetiken för lithium oförändrad under behandling med topiramat vid doser på 200 mg/dag. Efter topiramatdoser på upp till 600 mg/dag observerades dock en ökning i systemisk exponering (26 % för AUC). Lithiumnivåerna 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 topiramatdosen. 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<sub>0-12h</sub> 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<sub>t,ss</sub> 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<sub>t,ss</sub> för den aktiva hydroximetaboliten, liksom en minskning på 60 % av  $C_{max,ss}$  och AUC<sub>t,ss</sub> 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<sub>24</sub>) 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 bågge läkemedlen var för sig. I de flesta fall lindrades symptomen 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  $< 35^{\circ}\text{C}$ , 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 uppståda 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 topiramat och andra läkemedel har utvärderats i kliniska studier. Föreningar 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 samtidiga läkemedel som anges i den första kolumnen när topiramat läggs till. Den tredje kolumnen (koncentration av topiramat) beskriver hur den samtidiga administreringen av ett läkemedel som anges i den första kolumnen förändrar koncentrationen av topiramat.

### **Sammanfattning av resultat från övriga kliniska farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier**

Samtidigt läkemedel	Koncentration av samtidigt läkemedel <sup>a</sup>	Koncentration av topiramat <sup>a</sup>
Amitriptylin	↔ 20 % ökning av $C_{\max}$ och AUC för nortriptylinmetabolit	NS
Dihydroergotamin (oralt och subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31 % ökning av AUC för den reducerade metaboliten	NS
Propranolol	↔ 17 % ökning av $C_{\max}$ för 4-OH-propranolol (50 mg topiramat 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 topiramat var 12:e timme) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> %-värden är förändringar av behandlingens genomsnittliga C<sub>max</sub> eller AUC med avseende på monoterapi  
↔ = Ingen effekt på C<sub>max</sub> och AUC ( $\leq 15\%$  förändring) för moderssubstansen  
NS = Inte studerat  
\* DEA = Desacetyldiltiazem, DEM = N-desmetyl diltiazem  
<sup>b</sup> AUC för flunarizin ökade 14 % hos patienter som enbart tog flunarizin. Exponeringsökningen kan tillskrivas ackumulering under tiden steady-state uppnås.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

#### *Risk relaterad till epilepsi och antiepileptika i allmänhet*

Specialistråd ska ges till fertila kvinnor. Behovet av behandling med antiepileptika bör ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandles med antiepileptika bör ett plötsligt utsättande av medicineringen undvikas eftersom det kan öka risken för anfall med allvarliga konsekvenser för både kvinnan och det ofödda barnet.

Monoterapi är alltid att föredra i mån av möjlighet, eftersom en behandling med flera antiepileptika, beroende på vilka antiepileptika som används, kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi.

#### *Risk relaterad till topiramat*

Topiramat var teratogen hos mus, råtta och kanin (se avsnitt 5.3). Hos råtta passerar topiramat placentabariären.

Hos mänskliga passarer topiramat placenta och likartade koncentrationer har rapporterats i navelsträngen som i moderns blod.

Kliniska data från graviditetsregister indikerar att spädbarn som exponeras för topiramat som monoterapi har:

- 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” (NAAED)-registret för topiramat som monoterapi visade en cirka tre gånger högre incidens för förekomsten av större medfödda missbildningar (4,3 %) jämfört med en referensgrupp som inte använde antiepileptika (1,4 %). 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 behandles med topiramat och som har fått ett barn med en medfödd missbildning verkar det finnas en ökad risk för missbildningar i efterföljande graviditeter vid exponering för topiramat.
- En högre förekomst av låg födelsevikt (< 2 500 gram) jämfört med referensgruppen.
- En högre förekomst av liten storlek i relation till graviditetslängd (definierad som en födelsevikt under den 10:e centilen korrigeras för graviditetsvecka, stratifierad för kön). De långsiktiga konsekvenserna av detta fynd har inte kunnat fastställas.

### Epilepsi

Alternativa behandlingar bör övervägas till fertila kvinnor. Om topiramat används till fertila kvinnor bör en mycket effektiv preventivmetod användas (se avsnitt 4.5), och kvinnan bör få fullständig information om de kända riskerna med okontrollerad epilepsi under graviditet och de potentiella riskerna med läkemedlet för fostret. Om en kvinna planerar att bli gravid rekommenderas ett läkarbesök före befruktningsmedlet för att behandlingen kan omprövas och läkaren överväga andra behandlingsalternativ. Vid administrering under den första trimestern ska noggrann graviditetsuppföljning ske.

### Profylax av migränhuvudvärk

Topiramat är kontraindicerat under graviditet samt hos fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.3 och 4.5).

## Amning

Djurstudier har visat utsöndring av topirammat i bröstmjölk. Utsöndringen av topirammat i bröstmjölk hos mänskliga har inte utvärderats i kontrollerade studier. Enstaka observationer hos patienter tyder på en omfattande utsöndring av topirammat i human bröstmjölk. 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 topirammat 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 mänsklig 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 diagnostiseras 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, minnesrubbningar, 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 lymfssystemet		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni , lymfadenopati, eosinofili	Neutropeni*	
Immun-systemet		Överkänslighet			Allergiskt ödem*
Metabolism och nutrition		Anorexi, minskad aptit	Metabolisk acidosis, hypokalemi, ökad aptit, polydipsi	Hyper-kloremsk acidosis, hyper-ammonemi*, hyper-ammonemisk encefalopati*	
Psykiska störningar	Depression	Bradyfreni, insomni, expressiv språkstörning, ångest, förvirrings-tillstånd, desorientering, aggression, humör-förändring, agitation, humör-svängningar, nedstämdhet, vrede, onormalt beteende	Självmordstankar, självmordsförsök, hallucination, psykotisk störning, hörselhallucination, synhallucination, apati, avsaknad av spontan tal, sömnstörning, affektlabilitet, minskad libido, rastlöshet, gråt, dysfemi/stamning, euforisk sinnesstämning, paranoia, perseveration, panikattack, gråtmildhet, lässvårigheter, insomnings-svårigheter, flack affekt, onormalt tänkande, förlust av libido, håglöshet, avbruten sömn/sömn-löshet kring midnattstimmarna, distraherbarhet, sömlöshet	Mani, panik-syndrom, känsla av förtivlan*, hypomani	

			under morgonnatten, panikreaktion, förhöjd sinnesstämnинг		
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi, somnolens, yrsel	Störd uppmärksamhet, minnesförsämring, amnesi, kognitiv störning, försämrade mental prestationsförmåga, försämrade psykomotoriska färdigheter, kramper, koordinationssvårigheter, tremor, letargi, hypestesi, nystagmus, smakrubbning, balansrubbning, dysartri, intensions-tremor, sedering	Minskad medvetande-grad, 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, bränrande känsla, sensorisk förlust, felaktig lukt-förnimmelse, cerebellärt syndrom, dysestesi, nedsatt smak-förnimmelse, stupor, klumpighet, aura, förlorad smak-förnimmelse, dysgrafi, dysfasi, perifer neuropati, presynkope, dystoni, myrkrypningarna	Apraxi, störd sömn-vakenrytm, hyperestesi, nedsatt luktförmåga, avsaknad av luktsinne, essentiell tremor, akinesi, okänslighet för stimuli	
Ögon	Dimsyn, diplopi, synstörning	Minskad synskärpa, skotom, myopi*,	Ensidig blindhet, övergående blindhet,	Glaukom med trång kammarvinkel *,	

			onormal känsla i ögonen*, torra ögon, fotofobi, blefarospasm, ökad tårproduktion, fotopsi, mydriasis, presbyopi	glaukom, ackommodationsstörning, förändrat djupseende, flimmer-skotom, ögonlocksödem*, nattblindhet, amblyopi	makulopati*, ögonrörelsestörning*, bindhinneödem*, uveit
Öron och balansorgan		Vertigo, tinnitus, öronvärk	Dövhet, ensidig dövhets, neurosensorisk dövhets, obehag i öronen, försämrat hörsel		
Hjärtat			Bradykardi, sinus-bradykardi, palpitationer		
Blodkärl			Hypotension, ortostatisk hypotension, rodnad, värmevallning	Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné, näsblod, nästäppa, rinorré, hosta*	Ansträngnings-dyspné, paranasal sinushypersekretion, dysfoni		
Magtarmkanalen	Illamående, diarré	Kräkningar, förstoppling, smärta i bukens övre del, dyspepsi, buksmärta, muntorrhet, magbesvär, oral parestesi, gastrit, obehagskänslor i magen	Pankreatit, flatulens, gastroesophageal reflux, smärta i bukens nedre del, oral hypestesi, gingival blödning, uppspänd buk, epigastriska besvär, öm buk, salivhypersekretion, oral smärta, dålig andedräkt, glossodyni		
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 nekrolysy*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, muskelkrämper, myalgi, muskelryckningar, muskelsvaghets, muskuloskeletal bröstsmärta	Ledsvullnad*, muskuloskeletal stelhet, flanksmärta, muskeltrötthet	Besvär som rör de nedre extremitaterna *	
Njurar och urinvägar		Njursten, pollakisuri, dysuri, nefrokalcinos*	Urinsten, urininkontinens, hematuri, inkontinens, miktionsträngningar, njurkolik, njursmärta	Uretärsten, renal tubulär acidosis*	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektil dysfunction, sexuell dysfunction		
Allmänna symptom och/eller symptom vid adminstreringsstället	Utmattning	Pyrexia, astenia, irriterbarhet, gånggrubbnings, känsla av att vara onormal, sjukdomskänsla	Hypertermi, törst, influensa-liknande sjukdom*, tröghet, perifer kyla, berusningskänsla, nervositet	Ansiktsödem,	
Undersökningar	Viktminskning	Viktökning*	Förekomst av kristaller i urinen, onormalt tandemgång-test, minskat antal vita blodkroppar, förhöjda leverenzym-nivåer	Minskat blodbikarbonat	

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-vakenrytmien
- dålig sömnkvalitet
- ökad tårproduktion
- sinusbradykardi
- känsla av att vara onormal
- gånggrubbing.

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

## 4.9 Överdosering

### Tecken och symtom

Överdoseringar av topiramat 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 topiramat.

En överdosering av topiramat kan resultera i svår metabolisk acidosis (se avsnitt 4.4).

### Behandling

I händelse av överdos ska topiramatbehandlingen 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 topiramat 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

Topiramat klassificeras som en sulfamatsubstituerad monosackarid. Den exakta mekanismen med vilken topiramat utövar sina antiepileptiska och migränprofylaktiska effekter är inte känd. Elektrofysiologiska och biokemiska studier på odlade neuron har identifierat tre egenskaper som kan förklara topiramats antiepileptiska effekt.

Aktionspotentialer alstras utan avbrott då en neuron utsätts för förlängd depolarisering. Topiramat gav en tidsberoende hämning av denna reaktion, vilket tyder på en tillståndsberoende blockering av natriumkanaler. Topiramat ökade den frekvens med vilken gamma-aminoësmörsyra (GABA) aktiverade GABA<sub>A</sub>-receptorer och ökade förmågan hos GABA att inducera ett flöde av kloridjoner in i neuronerna, vilket tyder på att topiramat skulle potentiera aktiviteten hos denna hämmande neurotransmitter.

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

Eftersom topiramats antiepileptiska verkningsmekanism skiljer sig markant från den hos bensodiazepiner, kan det modulera en bensodiazepinokänslig subtyp av GABA<sub>A</sub>-receptorn. Topiramat motverkar förmågan hos kainsyra att aktivera kainsyra/AMPA (alfa-amino-3-hydroxi-5-metylisoxasol-4-propionsyra)-glutamatsubtypen av excitatoriska aminosyrateceptorer, men har ingen märkbar effekt på aktiviteten hos N-metyl-D-aspartat (NMDA) i dess subreceptorer. Dessa effekter av topiramat var koncentrationsberoende inom området 1 µM till 200 µM, med lägsta aktivitet observerad vid 1 µM till 10 µM.

Dessutom hämmar topiramat 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 topiramat visat antikonvulsiv aktivitet hos råtta 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 råtta (SER) och toniska och kloniska anfall som inducerats hos råtta genom stimulering av amygdala eller genom global ischemi. Topiramat har endast svag effekt när det gäller att blockera kloniska anfall som inducerats av GABA<sub>A</sub>-receptorantagonisten pentylenetetrazol.

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

#### Absenser

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

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

En ettårig, öppen studie med pediatriska patienter mellan 6 och 15 år med 63 individer med nydiagnosticerad eller nydebuterad epilepsi genomfördes för att utvärdera effekterna av topiramat (28 individer) kontra levetiracetam på tillväxt, utveckling och benmineralisering. Fortsatt tillväxt observerades i båda behandlingsgrupperna men topiramatgruppen visade en statistiskt signifikant minskning i medelvärdet för årlig förändring från 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 uppväxer en lång halveringstid i plasma och linjär farmakokinetik. Läkemedlet elimineras huvudsakligen renalt och binds inte signifikant till proteiner. Topiramat har inte heller några kliniskt relevanta aktiva metaboliter.

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

#### *Absorption*

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

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

#### *Distribution*

I allmänhet binds 13 till 17 % av topiramat till plasmaproteiner. Man har observerat bindningsställen med låg kapacitet för topiramat i/på erytrocyter, vilka mättas 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 tillskrives den högre procenten kroppsmeddelande hos kvinnliga patienter och har ingen klinisk konsekvens.

#### *Metabolism*

Topiramat 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 läkemedelsmetaboliseraende enzymer. Sex metaboliter som bildas genom hydroxylering, hydrolysis och glukuronidering har isolerats, karakteriseras och identifieras från plasma, urin och feces hos mänskliga. Varje metabolit utgör mindre än 3 % av den totala radioaktivitet som utsöndras efter

administrering av  $^{14}\text{C}$ -topiramat. Två metaboliter som behöll större delen av topiramats struktur testades och visade sig ha obetydlig eller ingen antikonvulsiv aktivitet.

### *Eliminering*

Hos mänskiska är den viktigaste elimineringsvägen för oförändrat topiramat och dess metaboliter via njurarna (minst 81 % av dosen). Ungefär 66 % av en dos  $^{14}\text{C}$ -topiramat utsöndrades oförändrad i urinen inom fyra dagar. Efter dosering två gånger per dag av 50 mg och 100 mg topiramat, var genomsnittlig renalt clearance ca 18 ml/min respektive 17 ml/min. Det finns bevis på renal tubulär reabsorption av topiramat. Detta stöds av studier på rätta där topiramat administrerades samtidigt som probenecid och en signifikant ökning av topiramats renala clearance observerades. Total plasmaclearance hos mänskiska är ca 20 till 30 ml/min efter oral administrering.

### *Linjäritet/icke-linjäritet*

Topiramat visar liten variation mellan patienter när det gäller plasmakoncentrationer och har därför förutsägbar farmakokinetik. Topiramats farmakokinetik är linjär med konstant plasmaclearance och 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  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Efter administrering av upprepade doser på 50 mg och 100 mg topiramat två gånger per dag, var den genomsnittliga elimineringshalveringstiden ca 21 timmar.

### *Användning i kombination med andra antiepileptika*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Topiramats plasmaclearance och renala clearance minskar hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ( $\text{CL}_{\text{CR}} \leq 70 \text{ ml}/\text{min}$ ). Till följd av detta förväntas högre plasmakoncentrationer av topiramat 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.

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Äldre 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 längsammare 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 (längsammare viktutveckling hos fostren och/eller skelettossifikation) vid doser fr.o.m. 20 mg/kg/dag och teratogena effekter (defekter på extremitaterna) 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 kolsyreanhämmare, 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 placentabariären 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 mineralättheten 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 hjälpmännen**

#### Tablettens kärna:

laktosmonohydrat  
pregelatiniserad stärkelse (majs)  
mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid (agglomerat)  
mikrokristallin cellulosa  
natriumstärkelseglykolat (typ A)  
magnesiumstearat

#### Tablettens filmdragering:

Topiramat ratiopharm 25 mg filmdragerade tablett

Vit Opadry II innehåller:

hypromellos  
polydextros  
glyceroltriacetat  
makrogol 8000  
titandioxid (E 171)

Topiramat ratiopharm 50 mg filmdragerade tablettor

Ljusgul Opadry II innehåller:

hypromellos

polydextros

glyceroltriacetat

makrogol 8000

titandioxid (E 171)

gul järnoxid (E 172)

Topiramat ratiopharm 100 mg filmdragerade tablettor

Gul Opadry II innehåller:

hypromellos

polydextros

glyceroltriacetat

makrogol 8000

titandioxid (E 171)

gul järnoxid (E 172)

Topiramat ratiopharm 200 mg filmdragerade tablettor

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 tablettor: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200

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

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

Topiramat ratiopharm 200 mg filmdragerade tablettor: 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**

19.5.2023