

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topiramat Sandoz 15 mg kapseli, kova

Topiramat Sandoz 25 mg kapseli, kova

Topiramat Sandoz 50 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Topiramat Sandoz 15 mg kapseli, kova.

Yksi kapseli sisältää 15 mg topiramaattia.

Apuaine: 48.3 mg sakkaroosia/kapseli

Topiramat Sandoz 25 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää 25 mg topiramaattia.

Apuaine: 80.5 mg sakkaroosia/kapseli

Topiramat Sandoz 50 mg kapseli, kova

Yksi kapseli sisältää 50 mg topiramaattia.

Apuaine: 161 mg sakkaroosia/kapseli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Topiramat Sandoz 15 mg kapseli, kova: valkoisia tai luonnonvalkoisia pellettejä sisältävä kapseli, jonka alaosa on läpinäkyvä ja yläosa valkoinen.

Topiramat Sandoz 25 mg kapseli, kova: valkoisia tai luonnonvalkoisia pellettejä sisältävä kapseli, jonka alaosa on läpinäkyvä ja yläosa valkoinen.

Topiramat Sandoz 50 mg kapseli, kova: valkoisia tai luonnonvalkoisia pellettejä sisältävä kapseli, jonka alaosa ja yläosa ovat valkoisia.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Lisälääkkeeksi aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, joilla on paikallisalkuisia kohtauksia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä), primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia tai Lennox-Gastaut -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

#### Yleistä

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

Topiramate Sandoz on saatavana kalvopäällysteisinä tabletteina ja kovina kapseleina. Kalvopäällysteisten tablettien jakamista tai murskaamista ei suositella.

Topiramate Sandoz- kapselit tulee niellä kokonaisina

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

Topiramaatti voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

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

### Epilepsian monoterapia

#### *Yleistä*

Kun muu samanaikainen epilepsialääkitys lopetetaan pyrittäessä käyttämään topiramaattia ainoana lääkkeenä, pitäisi ottaa huomioon kohtauskontrolliin mahdollisesti aiheutuvat vaikutukset. Jos potilaan turvallisuus ei vaadi muun samanaikaisen epilepsialääkityksen nopeaa keskeyttämistä, suositellaan asteittaista lopettamista siten, että muun samanaikaisen epilepsialääkityksen annostusta vähennetään noin kolmanneksella joka toinen viikko. Kun entsyymejä indusoiva lääke lopetetaan, topiramaattipitoisuus nousee. Topiramaatti -annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos kliininen vaste niin osoittaa.

#### *Aikuiset*

Annostus ja annostitraus tapahtuu kliinisen vasteen perusteella. Annostitraus aloitetaan 25 mg:n annoksella iltaisin viikon ajan. Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan nostaa yhden tai kahden viikon välein 25–50 mg:lla kahteen annokseen jaettuna. Jos potilas ei siedä titrausohjelmaa, annostusta voidaan nostaa pienempinä annoksina tai annoslisäysten väliä voidaan pidentää. Alkuvaiheeseen suositeltu topiramaatin tavoiteannos monoterapiassa aikuisille on 100–200 mg vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 500 mg vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna. Jotkut vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavat potilaat ovat sietäneet 1 000 mg:n vuorokausiannoksia topiramaattia monoterapiana. Nämä annossuositukset koskevat kaikkia aikuispotilaita mukaan lukien iäkkäät potilaat, joilla ei ole munuaissairautta.

#### *Lapset (6-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

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

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

Epilepsian lisälääkitys (paikallisalkuiset kohtaukset [sekundaarisesti yleistyvät tai yleistymättömät],

## primaarisesti yleistyvät toonis-klooniset kohtaukset tai Lennox-Gastaut -oireyhtymään liittyvät kohtaukset)

### *Aikuiset*

Hoito aloitetaan annoksella 25–50 mg iltaisin yhden viikon ajan. Pienempiä aloitusannoksia on raportoitu, mutta niiden käyttöä ei ole systemaattisesti tutkittu. Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan nostaa yhden tai kahden viikon välein 25–50 mg:lla kahteen annokseen jaettuna. Osalla potilaista saavutetaan hyvä kohtausten kontrolli kerran päivässä tapahtuvalla annostuksella. Kliinisissä tutkimuksissa lisälääkityksenä annettu 200 mg:n annos oli pienin tehokas annos. Tavallinen vuorokausiannos on 200–400 mg kahteen annokseen jaettuna. Nämä annossuositukset koskevat kaikkia aikuispotilaita mukaan lukien iäkkäät potilaat, joilla ei ole munuaissairautta (ks. kohta 4.4).

### *Lapset (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Kun topiramaattia käytetään lisälääkityksenä, suositeltu kokonaisvuorokausiannos on noin 5–9 mg/kg kahteen annokseen jaettuna. Annostitus aloitetaan 25 mg:n annoksella (tai pienemmällä 1–3 mg/kg annostukseen perustuvalla vuorokausiannoksella) iltaisin ensimmäisen viikon ajan. Tämän jälkeen vuorokausiannosta nostetaan yhden tai kahden viikon välein 1–3 mg/kg:n lisäyksiä (kahteen annokseen jaettuna) parhaan kliinisen vasteen saavuttamiseksi. Jopa 30 mg/kg:n vuorokausiannoksia on tutkittu ja niitä siedettiin yleensä hyvin.

## Migreeni

### *Aikuiset*

Topiramaatin suositeltu kokonaisvuorokausiannos migreenin estohoidossa on 100 mg kahteen annokseen jaettuna. Annostitus aloitetaan annoksella 25 mg iltaisin yhden viikon ajan. Sen jälkeen vuorokausiannosta nostetaan 25 mg:n lisäyksiä viikon välein. Jos potilas ei siedä titrausohjelmaa, annosmuutosten väliä voidaan pidentää. Osa potilaista voi hyötyä 50 mg:n kokonaisvuorokausiannoksesta. Potilaat ovat saaneet jopa 200 mg:n vuorokausiannoksia. Jotkut potilaat voivat hyötyä tämän suuruisesta annoksesta, mutta suurentuneen haittavaikutusten esiintymistiheyden vuoksi varovaisuutta on kuitenkin noudatettava.

### *Lapset*

Topiramat Sandoz -valmisteen 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 ( $CrCl \leq 60$  ml/min), koska heillä topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma on heikentynyt. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, vakaan tilan saavuttaminen kullakin annoksella voi kestää pidempään.

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Iäkkäät potilaat*

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaan tila edellyttää topiramaattihoidon nopeaa keskeyttämistä, suositellaan potilaan asianmukaista seuranta (ks. lisätiedot kohdasta 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 munuaiskivitautin vaaraa (ks. seuraavassa). Riittävä nesteytys ennen liikuntaa tai korkeille lämpötiloille altistumista sekä niiden aikana voi vähentää lämpöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

#### Mielialahäiriöt/masennus

Mielialahäiriöiden ja masennuksen ilmaantuvuuden on havaittu lisääntyneen topiramaattihoidon aikana.

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset

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

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

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

#### Munuaiskivitauti

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

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Oireyhtymää, johon kuuluvat akuutti myopia ja siihen liittyvä sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma, on raportoitu topiramaattihoidon saaneilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja/tai silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla myopia, etukammion madaltuminen, silmän verekkyyks (punoitus) ja kohonnut silmänsisäinen paine. Mydriaasia saattaa esiintyä. Tähän

oireyhtymään saattaa liittyä suprasiliaarinen nestekertymä, mikä johtaa linssin ja iiriksen anterioriseen siirtymään sekundaarisen ahdaskulmaglaukooman yhteydessä. Oireet ilmenevät yleensä yhden kuukauden kuluessa topiramaattihoidon aloittamisesta. Toisin kuin primaarista ahdaskulmaglaukoomaa, joka on harvinainen alle 40-vuotiailla, topiramaattihoitoon liittyvää sekundaarista ahdaskulmaglaukoomaa on raportoitu sekä lapsi- että aikuispotilailla. Hoitona on topiramaattilääkityksen keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaiset toimenpiteet silmänpaineen alentamiseksi. Nämä toimenpiteet johtavat yleensä silmänsisäisen paineen alenemiseen.

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

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

#### Metabolinen asidoosi

Topiramaattihoitoon voi liittyä hyperkloremista, ei anionivajeesta johtuvaa metabolista asidoosia (seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen normaalin viiterajan alapuolelle, kun respiratorista alkaloosia ei esiinny). Seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen johtuu topiramaatin munuaisten hiilihappoanhydraasia estävästä vaikutuksesta. Yleensä bikarbonaattitason lasku tapahtuu hoidon alkuvaiheessa, vaikka sitä voikin tapahtua milloin tahansa hoidon aikana. Tällaiset pitoisuuden pienenemiset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia (pitoisuus pienenee aikuisilla keskimäärin 4 mmol/l annostuksella 100 mg/vrk tai enemmän ja lapsipotilailla annostuksella noin 6 mg/kg/vrk).

Harvinaisissa tapauksissa potilailla on esiintynyt pitoisuuden pienenemistä alle arvon 10 mmol/l.

Asidoosille altistavat sairaudet tai hoidot (kuten munuaissairaus, vaikeat hengityselinsairaudet, epileptinen sarjakohtaus, ripuli, leikkaus, ketogeeninen ruokavalio tai tietyt lääkkeet) voivat voimistaa topiramaatin bikarbonaattia vähentävää vaikutusta.

Krooninen metabolinen asidoosi lisää munuais kivien muodostumisen riskiä ja voi mahdollisesti johtaa osteopeniaan.

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

Perussairauksista riippuen topiramaattihoidon aikana suositellaan asianmukaista seuranta, kuten seerumin bikarbonaattipitoisuuden mittausta. Jos potilaalle kehittyy metabolinen asidoosi eikä se korjaannu, pitää harkita topiramaattiannostuksen pienentämistä tai lääkkityksen lopettamista (annostusta vähitellen pienentämällä).

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

#### 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 Topiramate Sandoz-hoidon aikana.

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

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

#### Topiramaatin vaikutus muihin epilepsialääkkeisiin

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

Epilepsiapotilailla tehty farmakokineettinen yhteisvaikutustutkimus osoitti, että topiramaatin lisääminen lamotrigiinihoitoon ei vaikuttanut lamotrigiinin vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa

topiramaattiannostuksella 100–400 mg/vrk. Myöskään topiramaatin vakaan tilan pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia lamotrigiinihoidon aikana eikä sen lopettamisen jälkeen (keskimääräinen lamotrigiiniannos 327 mg/vrk).

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

#### Muiden epilepsialääkkeiden vaikutus topiramaattiin

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

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

↔ = ei vaikutusta pitoisuuteen plasmassa (≤15 % muutos)  
 \*\* = pitoisuus plasmassa nousee yksittäisellä potilaalla  
 ↓ = pitoisuus plasmassa laskee  
 ET = ei tutkittu

#### Muut lääkeaineinteraktiot

##### *Digoksiini*

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

##### *Keskushermostoa lamaavat aineet*

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

##### *Mäkikuisma (Hypericum perforatum)*

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

##### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa ainoana lääkityksenä 50–200 mg:n vuorokausiannoksina annettu Topiramaatti ei vaikuttanut tilastollisesti merkittävästi keskimääräiseen altistukseen (AUC) yhdistelmäehkäisytabletin (1 mg noretisteronia ja 35 mikrog etinyyliestradiolia) kummallekaan ainesosalle. Toisessa tutkimuksessa altistus etinyyliestradiolille väheni tilastollisesti merkittävästi. Topiramaatti-annoksella 200 mg/vrk muutos oli 18 %, annoksella 400 mg/vrk 21 % ja annoksella 800 mg/vrk 30 %, kun Topiramaattia annettiin lisälääkityksenä valproaattia käyttäville epilepsiapotilaille. Kummassakaan tutkimuksessa Topiramaatti (annoksella 50–200 mg/vrk terveillä vapaaehtoisilla ja 200–800 mg/vrk epilepsiapotilailla) ei merkittävästi vaikuttanut altistukseen noretisteronille. Vaikka tutkimuksissa

havaittiin annosriippuvainen väheneminen altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 200–800 mg/vrk (epilepsiapotilailla), ei merkittävää annosriippuvaista muutosta havaittu altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 50–200 mg/vrk (terveillä vapaaehtoisilla). Havaittujen muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Ehkäisytehon heikkenemisen ja läpäisyvuotojen lisääntymisen mahdollisuus pitäisi ottaa huomioon potilailla, jotka käyttävät suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan mahdollisista kuukautisvuodossa tapahtuvista muutoksista. Ehkäisyteho voi heiketä vaikei läpäisyvuotoja esiintyisikään.

#### *Litium*

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

#### *Risperidoni*

Terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla toistuvilla annoksilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa tulokset olivat samanlaiset. Annettaessa risperidonia samanaikaisesti topiramaatin kanssa suurenevinä 100, 250 ja 400 mg:n vuorokausiannoksina risperidonin systeeminen altistus (annoksilla 1–6 mg/vrk) väheni (vakaan tilan AUC väheni 16 % annoksella 250 mg/vrk ja 33 % annoksella 400 mg/vrk). Koko vaikuttavan osuuden osalta erot AUC-arvoissa pelkän risperidoninlääkityksen ja risperidonin ja topiramaatin yhdistelmähoidon välillä eivät olleet tilastollisesti merkitsevät. Koko vaikuttavan osuuden (risperidoni ja 9-hydroksirisperidoni) farmakokinetiikassa havaittiin hyvin vähäisiä muutoksia, ja 9-hydroksirisperidonin osalta ei havaittu muutoksia lainkaan. Risperidonin koko vaikuttavan osuuden tai topiramaatin systeemisessä altistuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Kun topiramaatti lisättiin aiemmin aloitettuun risperidonihoidon (1–6 mg/vrk), haittavaikutuksia ilmoitettiin useammin (90 %:lla potilaista) kuin ennen topiramaatin (250–400 mg/vrk) annon aloittamista (54 %:lla potilaista). Kun topiramaatti lisättiin risperidonihoidon, yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus (27 % topiramaatin ja risperidonin yhdistelmällä ja 12 % pelkällä risperidonilla), tuntoharhat (22 % ja 0 %) ja pahoinvointi (18 % ja 9 %).

#### *Hydroklooritiatsidi*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin hydroklooritiatsidin (25 mg 24 tunnin välein) ja topiramaatin (96 mg 12 tunnin välein) vakaan tilan farmakokinetiikkaa, kun niitä annettiin yksin ja samanaikaisesti. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että topiramaatin  $C_{max}$  kasvoi 27 % ja AUC 29 % kun hydroklooritiatsidi lisättiin topiramaattilääkitykseen. Tämän muutoksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Hydroklooritiatsidin lisääminen topiramaattilääkitykseen saattaa edellyttää topiramaattiannostuksen muuttamista. Topiramaatin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkitsevästi hydroklooritiatsidin vakaan tilan farmakokinetiikkaan. Kliiniset laboratoriotulokset osoittivat seerumin kaliumpitoisuuden pienenevän topiramaatin tai hydroklooritiatsidin annon jälkeen, ja pitoisuus pieneni enemmän silloin, kun hydroklooritiatsidi ja topiramaatti annettiin yhdessä.

#### *Metformiini*

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin metformiinin ja topiramaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaa plasmassa, kun metformiinia annettiin yksin ja kun metformiinia ja topiramaattia annettiin samanaikaisesti. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että metformiinin keskimääräinen huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) nousi 18 % ja keskimääräinen  $AUC_{0-12h}$  suureni 25 %, kun taas keskimääräinen puhdistuma/hyötyosuus (CL/F) -arvo pieneni 20 %, kun metformiini annettiin samanaikaisesti topiramaatin kanssa. Topiramaatti ei vaikuttanut metformiinin huippupitoisuuden saavuttamisaikaan ( $t_{max}$ ). Metformiinin farmakokineettiin 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 topiramaatti-hoito aloitetaan tai lopetetaan metformiinihoidon aikana, potilaiden rutiiniluonteiseen seurantaan on syytä kiinnittää tarkoin huomiota, jotta heidän diabeteksensa saadaan pidetyksi asianmukaisesti hallinnassa.

#### *Pioglitatsoni*

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

#### *Glibenklamidi*

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

#### Muut yhteisvaikutukset

##### *Munuaiskivitaudille altistavat lääkkeet*

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

##### *Valproaatti*

Topiramaatin ja valproaatin samanaikaiseen käytön yhteydessä on esiintynyt hyperammonemiaa, johon on voinut liittyä enkefalopatiaa potilailla, jotka sietivät kumpaakin lääkettä, kun niitä annettiin yksin. Useimmissa tapauksissa oireet ja merkit lievenivät jommankumman lääkkeen annon lopettamisen jälkeen. Tämä haittavaikutus ei johdu farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta. Hyperammonemian yhteyttä topiramaatin käyttöön monoterapiana tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa ei ole todettu.

#### Muut farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset

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

lisäys potilaan lääkitykseen muuttaa topiramaatin pitoisuutta.

<b>Yhteenveto muiden kliinisten farmakokineettisten lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimusten tuloksista</b>		
<b>Samanaikainen lääkitys</b>	<b>Samanaikaisen lääkityksen pitoisuus<sup>a</sup></b>	<b>Topiramaatin pitoisuus<sup>a</sup></b>
Amitriptyliini	↔ nortriptyliinimetaboliitin C <sub>max</sub> ja AUC suurentivat 20 %	ET
Dihydroergotamiini (suun kautta ja ihon alle)	↔	↔
Haloperidoli	↔ 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 kuvaa muutosta hoidon keskimääräisessä C<sub>max</sub> – tai AUC-arvossa monoterapian suhteen  
↔ = Ei vaikutusta kanta-aineen C<sub>max</sub> – ja AUC-arvoon (≤15 % muutos)  
ET = Ei tutkittu  
\*DEA = desasetyylidiltiatseemi, DEM = N-desmetyylidiltiatseemi  
<sup>b</sup> Flunaritsiinin AUC suureni 14 % potilailla, jotka saivat flunaritsiinia yksin. Altistuksen suureneminen voi johtua vakaan tilan saavuttamisen aikana tapahtuvasta akkumulaatiosta.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Topiramaatti oli teratogeeninen hiirillä, rotilla ja kaniineilla. Rotilla topiramaatti läpäisee istukan. Ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia topiramaatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Raskausrekistereistä saadut tiedot viittaavat siihen, että topiramaatin raskaudenaikaisella käytöllä ja synnyntäisillä epämuodostumilla (esim. kallo-kasvo -epämuodostumat kuten huuli-suulakihalkiot, hypospadi ja useisiin elinjärjestelmiin liittyvät poikkeavuudet) saattaa olla yhteys. Epämuodostumia on raportoitu, kun topiramaattia on käytetty monoterapiana ja osana yhdistelmähoitoa. Näitä tietoja tulee tulkita harkiten, koska kohonnen epämuodostumariskin tunnistamiseksi tarvitaan enemmän tietoja.

Näistä rekistereistä ja muista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat lisäksi siihen, että monoterapiaan verrattuna teratogeenisten vaikutusten riski voi olla suurentunut, kun epilepsialääkkeitä käytetään

yhdistelmähoitona.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että topiramaatti erittyy rintamaitoon. Topiramaatin erittymistä ihmisen äidinmaitoon ei ole arvioitu kontrolloiduissa tutkimuksissa. Yksittäiset havainnot potilailla viittaavat siihen, että topiramaattia erittyy ihmisellä äidinmaitoon runsaasti. Koska monet lääkkeet erittyvät ihmisellä äidinmaitoon, on harkittava siirretäänkö imetyksen aloittamista vai keskeytetäänkö topiramaattihoito/ pidättäydytäänkö topiramaattihoidosta, ottaen huomioon lääkityksen tärkeys äidille (ks. kohta 4.4).

### **Epilepsia**

Ennen topiramaatin määräämistä raskauden aikana, potilaalle on tarkkaan kerrottava tunnetuista hoitamattoman epilepsian raskaudelle aiheuttamista riskeistä ja lääkkeen mahdollisista sikiölle aiheuttamista vaaroista.

### **Migreenin estohoito**

Topiramaatin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana ja hedelmällisessä iässä oleville naisille, elleivät he käytä tehokasta ehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.5 Yhteisvaikutukset suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

Hyvin yleinen  $\geq 1/10$

Yleinen  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Melko harvinainen  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

Harvinainen  $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

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

### Lapsipotilaat

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa lapsilla useammin kuin aikuisilla ilmoitettuja ( $\geq$  kaksinkertaisesti) haittavaikutuksia olivat ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen, hyperkloreeminen asidoosi, hypokalemia, poikkeava käytös, aggressiivisuus, apatia, nukahtamisvaikeus, itsemurha-ajatukset, keskittymishäiriöt, letargia, uni-valverytmin häiriö, heikkolaatuinen uni, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, sinusbradykardia, epänormaali olo ja kävelyhäiriö.

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa lapsilla, mutta ei aikuisilla, ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat eosinofilia, psykomotorinen liikatoimeliaisuus, kiertoahuimaus, oksentelu, liikalämpöisyys, kuume ja oppimishäiriö.

**Taulukko 1:** Topiramaatin haittavaikutukset

Elin-järjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko Harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset	Painon-lasku	Painon nousu*	Kiteitä virtsassa, poikkeava tandem kävelytestin tulos, valkosolun määrän lasku	Veren Bikarbonaatti-arvon lasku	
Sydän			Bradykardia, sinusbradykardia, sydämentykytys		
Veri ja Imukudos		Anemia	Leukopenia, trombosytopenia, lymfadenopatia, eosinofilia	Neutropenia*	
Hermosto	Tuntoharha, uneliaisuus Heitehuimaus	Keskittymishäiriö, muistin heikkeneminen, muistinmenetykset, kognitiivinen häiriö, henkisen suorituskyvyn lasku, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, kouristus, koordinaatio vaikeus, vapina, letargia, hypestesia, silmävärve, makuhäiriö, tasapainohäiriö, puhehäiriö (dysartria), intentiovapina, sedaatio	Alentunut tajunnantaso, grand mal -kohtaus, näkökenttäpuutos, monimuotoiset paikallisalkuiset kohtaukset, puhehäiriö, psykomotorinen liikatoimeliaisuus, pyörtyminen, tuntohäiriö, kuolaaminen, liikauniisuus, afasia, puheentoisto, hypokinesia, dyskinesia, asentohuimaus, heikkolaatuinen uni, polttava tunne, tuntu puutos, haistamisharha, pikkuaivo-oireyhtymä, dysestesia, makuaistin vajavuus, stupor, kömpelyys,	Apraksia, univalverytmin häiriö, hyperestesia, hajuaistin heikkeneminen, hajuaistin puute, essentiaalinen vapina, akinesia, reagoimattomuus ärsykkeille	

			aura, makuaistin puute, dysgrafia, dysfasia, perifeerinen neuropatia, pyörtymisen ennakko-oireet, dystonia, formikaatio		
Silmät		Näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, näköhäiriöt	Näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökentän puutos (skotooma), likitaittoisuus*, epänormaali tuntemus silmässä*, kuivat silmät, valonarkuus, luomikouristus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, valonvälähdyksen näkeminen (fotopsia), mydriaasi, ikänäkö	Toispuolinen sokeus, ohimenevä sokeus, glaukooma, akkomodaatiohäiriö, muuttunut näkösyvyyden aistimus, flimmeriskotooma, silmäluomen turvotus*, hämäräsokeus, heikkonäköisyys	Ahdaskulma glaukooma*, makulopatia*, silmien liikehäiriö*
Kuulo ja tasapaino elimet		Kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu	Kuurous, toispuoleinen kuurous, neurosensorinen kuurous, korvavaiva, kuulonalenema		
Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, nuha	Rasitushengenahdistus, liikaeritys nenän sivuonteloista, ääntöhäiriö (dysfonia)		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, ripuli	Oksentelu, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia, vatsakipu, suun kuivuminen, mahavaivat, suun tuntoharha, gastriitti, epämiellyttävä tuntemus	Haimatulehdus, ilmavaivat, refluksiesofagiitti, alavatsakipu, suun hypestesia, ienverenvuoto, vatsan pingottuminen, keskiylävatsan vaivat, vatsan arkuus, lisääntynyt syljeneritys,		

		vatsassa	suukipu, pahanhajuinen hengitys, kielikipu		
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivitauti, Tiheävirtsaaisuus, Virtsaamiskipu	Virtsarakkovi, virtsan pidätyskyvyttömyys, verivirtsaaisuus, pidätyskyvyttömyys, virtsaamispakko, munuaiskivikohtaus, munuaiskipu	Kivi Virtsanjohtimessa, Munuaistiehytperäinen asidoosi*	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, ihottuma, kutina	Hikoilukyvyttömyys, kasvojen hypestesia, nokkosihottuma, punoitus, yleistynyt kutina, makulaarinen ihottuma, ihon värinmuutos, allerginen ihottuma, kasvojen turvotus	Stevens-Johnson – oireyhtymä*, erythema multiforme*, poikkeava ihon hajua, silmänpäryksen turvotus*, paikallinen nokkosihottuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, Lihaskouristukset, lihaskipu, lihasnykäys, lihasten heikkous, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu	Nivelturvotus*, luurankoli hasten jäykkyys, kylkikipu, lihasväsymys	Alaraajavaivat*	
Aineen vaihdunta ja ravitsemus		ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen	Metabolinen asidoosi, hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia	Hyperkloreeminen asidoosi	
Infektiot	Nenän ja nielun tulehdus*				
Verisuonisto			Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu, kuumat aallot	Raynaud'n oireyhtymä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Kuume, voimattomuus, ärtyneisyys, kävelyhäiriö, epänormaali olo, huonovointisuus	Hypertermia, jano, flunssan kaltainen sairaus*, hitaus, ääreisosien kylmyys, juopumuksen	Kasvojen turvotus, kalsinoosi	

			tunne, hermostuneisuuden tunne		
Sosiaaliset olosuhteet			Oppimishäiriö		
Immuuni- järjestelmä		Yliherkkyys			Allerginen turvotus*, sidekalvon turvotus*
Sukupuoli- elimet ja rinnat			Erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö		
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Bradyfrenia, unettomuus, puheen tuottamisen häiriö, ahdistuneisuus, sekavuustila, orientoitumishäiriö, aggressiivisuus, mielialan muutos, agitaatio, mielialan vaihtelut, masentuneisuus, suuttumus, poikkeava käytös	Itsemurha- ajatukset, itsemurhayritys, aistiharha, psykoottinen häiriö, kuuloharha, näköharha, apatia, spontaanin puheen puute, unihäiriö, tunteiden latistuminen, sukuvietin heikkeneminen, levottomuus, kyynelehtiminen, puhehäiriö/ änkytys, euforinen mieliala, vainoharhaisuus, perseveraatio, paniikkikohtaus, itkuisuus, lukemishäiriö, nukahtamisvaikeus, tunneilmaisujen puuttuminen, poikkeavat ajatukset, sukupuolinen haluttomuus, haluttomuus, katkonainen uni/keskiyön tuntien unettomuus, häiriöherkkyys, aamuyö- unettomuus, paniikkireaktio, kohonnut mieliala	Mania, orgasmi kyvyttömyys, paniikki häiriö, seksuaalinen kiihottumis- vaikeus, epätoivon tunne*, poikkeava orgasmi, hypomania, heikentynyt orgasmitunne	

\* todettiin haittavaikutukseksi myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä saatujen spontaaniraporttien perusteella. Esintymistiheys on laskettu kliinisistä tutkimuksista saatujen

tietojen perusteella.

#### 4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Topiramaattiyliannoksia on raportoitu. Oireita ja merkkejä olivat mm. kouristuskohtaukset, uneliaisuus, puhehäiriöt, näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, ajattelukyvyn heikkeneminen, letargia, koordinaatiohäiriöt, stupor, hypotensio, vatsakipu, kiihtyneisyys, huimaus ja masentuneisuus. Useimmissa tapauksissa kliiniset seuraukset eivät olleet vakavia, mutta kuolemantapauksia on ilmoitettu useita lääkkeitä käsittäneissä yliannostapauksissa, joissa myös topiramaatti oli mukana. Topiramaattiyliannos voi johtaa vaikeaan metaboliseen asidoosiin (ks. kohta 4.4).

Hoito

Akuutin topiramaattiyliannoksen yhteydessä, jos lääke on nielty äskettäin, maha on tyhjennettävä välittömästi joko mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Lääkehiilen on osoitettu sitovan topiramaattia *in vitro*. Hoidon pitää käsittää asianmukaiset tukihoitotoimenpiteet ja potilaan hyvästä nestetasapainosta on huolehdittava. Hemodialyysin on osoitettu olevan tehokas keino poistaa topiramaattia elimistöstä.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Aktiopotentiaaleja muodostuu jatkuvasti, kun neuroni altistuu pitkittyneelle depolarisaatiolle.

Topiramaatti esti tätä tuotantoa aikariippuvaisesti, mikä viittaa natriumkanavien olosuhteista riippuvaiseen salpaukseen. Topiramaatti lisäsi frekvenssiä, jolla gamma-aminobutyyraatti (GABA) aktivoi GABA<sub>A</sub>-reseptoreita ja lisäsi GABAn kykyä käynnistää kloridi-ionien virtaus neuroneihin, mikä viittaa siihen, että topiramaatti tehostaa tämän estävän välittäjäaineen toimintaa.

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

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

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

Eläinkokeissa topiramaatti osoitti kouristuksia ehkäisevää vaikutusta rotalla ja hiirellä tehdyissä maksimaalinen sähköshokkikouristus -testeissä (MES, maximal electrochock seizure) ja tehosi jyrsijöiden epilepsiamalleihin, joita olivat tooniset ja poissaolo-kohtausta muistuttavat kouristukset

spontaanisti epileptisillä rotilla (SER), ja rotilla toistuvalla mantelitimakkeen ärsytyksellä tai globaali-iskemialla aiheutetut tooniset ja klooniset kohtaukset. Topiramaatti estää vain vähäisessä määrin GABA<sub>A</sub>-reseptorinestäjän pentyleenitetratsolin aiheuttamia kloonisia kohtauksia.

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kalvopäällysteiset tabletit ja kovat kapselit ovat keskenään bioekvivalentteja.

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

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

### Imeytyminen

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

Virtsan radioaktiivisuusmittausten mukaan 100 mg:n <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. Erytrosyyteissä on havaittu pienikapasiteettisia sitoutumispaikkoja, jotka kyllästyvät, kun topiramaatin plasmapitoisuus ylittää 4 mikrog/ml. Jakautumistilavuus vaihteli käänteisesti annoksen suhteen. Kerta-annoksen keskimääräinen havaittava jakaantumistilavuus oli 0,80–0,55 l/kg annosvälillä 100–1 200 mg. Jakaantumistilavuus on sukupuolisdonnainen ja se on naisilla noin 50 % miesten vastaavasta. Tämän katsottiin johtuvan naispuolisten potilaiden suuremmasta rasvaprosentista eikä sillä ole kliinistä merkitystä.

### Metabolia

Topiramaatti ei metaboloitu laajasti (vain noin 20-prosenttisesti) terveillä koehenkilöillä. Jos samanaikaisesti annetaan tunnetusti lääkkeitä metaboloivia entsyymejä indusioivia epilepsialääkkeitä, topiramaatin metaboloituminen voi lisääntyä 50 %:iin. Ihmisen plasmasta, virtsasta ja ulosteesta on eristetty, kuvattu ja tunnistettu kuusi hydroksylaation, hydrolyysin ja glukuronidaation kautta muodostuvaa metaboliittia. Kukin metaboliitti vastaa alle 3 %:sta <sup>14</sup>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 % <sup>14</sup>C-topiramaattiannoksesta poistui muuttumattomana virtsassa neljän vuorokauden kuluessa. Kun topiramaattia annettiin 50 mg kahdesti vuorokaudessa, keskimääräinen

munuaispuhdistuma oli noin 18 ml/min ja vastaavasti kun annos oli 100 mg kahdesti vuorokaudessa, keskimääräinen munuaispuhdistuma oli noin 17 ml/min. Topiramaatin reabsorptiosta munuaistiehyissä on näyttöä. Tätä tukevat rotilla tehdyt tutkimukset, joissa topiramaattia annettiin samanaikaisesti probenesidin kanssa, jolloin topiramaatin munuaispuhdistuma lisääntyi merkittävästi. Ihmisellä kokonaispuhdistuma on noin 20–30 ml/min suun kautta tapahtuvan annon jälkeen.

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

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

Topiramaatin kokonais- ja munuaispuhdistuma vähenevät munuaisten vajaatoiminnassa ( $CrCl \leq 60$  ml/min) ja plasman kokonaispuhdistuma vähenee potilailla, joilla on loppuvaiheessa oleva munuaissairaus. Tästä johtuen odotetaan topiramaattiannoksen vakaan tilan pitoisuuksien plasmassa nousevan korkeammiksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Topiramaatti poistuu hemodialyysissä tehokkaasti plasmasta.

Topiramaatin plasman kokonaispuhdistuma vähenee kohtalaisessa ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa.

Topiramaatin plasman kokonaispuhdistuma ei muutu iäkkäillä potilailla, kun heillä ei ole munuaissairautta.

#### Lapsipotilaat (farmakokinetiikka 12 ikävuoteen saakka)

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

vaikutuksia (kylkiluiden ja nikamien epämuodostumia) havaittiin annoksella 120 mg/kg/vrk.

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Pellettien ydin

Sakkarooosi

Maissitärkkelys

Povidoni K-30

Pellettien päällyste

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi A (30 % dispersio)

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi B (30 % dispersio)

Trietyylisitraatti

Talkki

Päällystettyjen pellettien sekoitus

Piidioksidi

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

OPA/Al/PVC // Al-läpipainopakkaus: 2 vuotta.

PP-kapselipurkki, jossa LDPE-kansi: 2 vuotta.

### 6.4 Säilytys

OPA/Al/PVC // Al-läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

PP-kapselipurkki, jossa LDPE-kansi: Säilytä alle 30 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

### 6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

OPA/Al/PVC // Al-läpipainopakkaus: 5, 6, 10, 20 ja 60 kovaa kapselia

PP-kapselipurkki, jossa LDPE-kansi: 20, 60, 100 ja 200 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
C.F. Tietgens Boulevard 40  
DK-5220 Odense SØ  
Tanska

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Topiramat Sandoz 15 mg kapseli: 20303  
Topiramat Sandoz 25 mg kapseli: 20304  
Topiramat Sandoz 50 mg kapseli: 20305

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

14.11.2005

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.05.2010