

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topiramat Accord 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Topiramat Accord 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Topiramat Accord 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Topiramat Accord 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg, 50 mg, 100 mg ja 200 mg topiramaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

25 mg: Yksi tabletti sisältää 28 mg laktoosimonohydraattia
50 mg: Yksi tabletti sisältää 57 mg laktoosimonohydraattia
100 mg: Yksi tabletti sisältää 114 mg laktoosimonohydraattia
200 mg Yksi tabletti sisältää 227mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

25 mg:

Pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti.
Valkoisten tablettien toisella puolella on merkintä TP ja toisella puolella 25.

50 mg:

Pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti.
Vaaleankeltaisten tablettien toisella puolella on merkintä TP ja toisella puolella 50.

100 mg:

Pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti.
Tummanharmaisten tablettien toisella puolella on merkintä TP ja toisella puolella 100.

200 mg:

Pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti.
Punaisten tablettien toisella puolella on merkintä TP ja toisella puolella 200.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

Epilepsian monoterapia

Yleistä

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

Kun entsyymejä indusoiva lääke lopetetaan, topiramaattipitoisuus nousee. Topiramat Accord kalvopäällysteisten tablettien (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.

Pediatriset potilaat (6-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Annostus ja annostitraus tapahtuu kliinisen vasteen perusteella. 6-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten hoito pitäisi aloittaa 0,5-1 mg/kg annoksella iltaisin ensimmäisen viikon ajan. Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan nostaa yhden tai kahden viikon välein 0,5-1 mg/kg:lla kahteen annokseen

jaettuna. Jos lapsi ei siedä titrausohjelmaa, annostusta voidaan lisätä pienempinä annoksina tai annoslisäysten väliä voidaan pidentää.

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

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

Aikuiset

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

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

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

Pediatriset potilaat (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

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

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

Migreeni

Aikuiset

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

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

Pediatriset potilaat

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

Erityisiä potilasryhmiä koskevat Topiramat Accordin yleiset annossuositukset

Munuaisten vajaatoiminta

Topiramaattia pitää käyttää varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ($CrCl \leq 70$ ml/min), koska heillä topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma on heikentynyt. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, vakaan tilan saavuttaminen kullakin annoksella voi

kestää pidempään. Annokseksi suositellaan puolta tavanomaisesta aloitus- ja ylläpitoannoksesta (ks. kohta 5.2).

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Topiramatin Accordia on saatavana suun kautta otettavina kalvopäällysteisinä tabletteina.

Kalvopäällysteisten tablettien murskaamista ei suositella.

Topiramatin Accord voidaan ottaa joko 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 naisilla, elleivät he käytä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Oligohidroosi

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

Mielialahäiriöt/masennus

Mielialahäiriöiden ja masennuksen ilmaantuvuuden on havaittu lisääntyneen topiramaattihoidon aikana.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

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 verokkyys (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, topiramaattihoidon liittyvää sekundaarista ahdaskulmaglaukoomaa on raportoitu sekä lapsi- että aikuispotilailla. Hoitona on topiramaattilääkityksen keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti hoitavan lääkärin harkinnan mukaan ja asianmukaiset toimenpiteet silmänpaineen alentamiseksi. Nämä toimenpiteet johtavat yleensä silmänsisäisen paineen alenemiseen.

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

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

Näkökenttäpuutokset

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

Metabolinen asidoosi

Topiramaattihoidon voi liittyä hyperkloremista, ei anionivajeesta johtuvaa metabolista asidoosia (seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen normaalin viiterajan alapuolelle, kun respiratorista alkaloosia ei esiinny). Seerumin bikarbonaattipitoisuuden pieneneminen johtuu topiramaatin munuaisten hiilihappoanhydraasia estävästä vaikutuksesta. Yleensä bikarbonaattitaso 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 munuaiskivien 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 metaboliseen asidoosiin viittaavia oireita tai löydöksiä (esim. Kussmaulin syvä hengitys, hengenahdistus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, voimakas väsymys, takykardia tai sydämen rytmihäiriöt) todetaan, suositellaan määrittämään seerumin bikarbonaattipitoisuus. Jos potilaalle kehittyy metabolinen asidoosi eikä se korjaannu, pitää harkita topiramaattiannostuksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista (annostusta vähitellen pienentämällä).

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

Kognitiivisten toimintojen heikkeneminen

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

Hyperammonemia ja enkefalopatia

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

Jos potilaalle kehittyy selittämätöntä letargiaa tai mielentilan muutoksia topiramaattimonoterapiaan tai -liitännäishoitoon liittyen, hyperammonemisen enkefalopatian mahdollisuus suositellaan ottamaan huomioon ja määrittämään ammoniakkipitoisuus.

Ravintolisä

Joidenkin potilaiden paino voi pudota topiramaattihoidon aikana. Topiramaattia saavien potilaiden painonkehitystä pitäisi seurata mahdollisen painon laskun havaitsemiseksi. Ravintolisää tai ruokailun lisäämistä voidaan harkita, jos potilaan paino laskee Topiramat Accord -hoidon aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskaana olevalle naiselle annettu topiramaatti voi vahingoittaa sikiötä ja hidastaa sikiön kasvua (pienikokoisuus raskauden keston nähden ja alhainen syntymäpaino). Pohjois-Amerikan epilepsialääkkeitä koskevan raskausrekisterin (North American Antiepileptic Drug, NAAED) aineiston 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 teratogeenisten vaikutusten riski.

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

Laktoosi-intoleranssi

Topiramat Accord -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Pakkaus sisältää kuivausainetta, jota ei saa niellä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Topiramaatin vaikutus muihin epilepsialääkkeisiin

Topiramaatti ei vaikuta samanaikaisesti annettavien epilepsialääkkeiden (fenytoiini, karbamatsepiini, 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, proguaniili, omepratsoli).

Muiden epilepsialääkkeiden vaikutus Topiramat Accordiin

Fenytoiini ja karbamatsepiini alentavat plasman topiramaattipitoisuutta. Kun fenytoiini- tai karbamatsepiinihoitoa aloitetaan tai lopetetaan Topiramat Accord -hoidon aikana, pitää Topiramat Accord -annos mahdollisesti sovittaa kliinisen vasteen mukaisesti. Valproaattihoidon aloittaminen tai lopettaminen ei muuta plasman topiramaattipitoisuutta kliinisesti merkittävästi eikä Topiramat Accord -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 aloitetaan tai lopetetaan digoksiinihoidon aikana, on syytä kiinnittää tarkoin huomiota potilaan digoksiiniarvojen rutiiniluonteiseen seurantaan.

Keskushermostoa lamaavat aineet

Topiramat Accordin samanaikaista käyttöä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Topiramat Accordin 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 merkitsevästi keskimääräiseen altistukseen (AUC) yhdistelmäehkäisytabletin (1 mg noretisteronia ja 35 mikrog etinyliestradiolia) kummallekaan ainesosalle. Toisessa tutkimuksessa altistus etinyliestradiolille väheni tilastollisesti merkitsevästi. Topiramaattiannoksella 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 etinyliestradiolille annosvälillä 200-800 mg/vrk (epilepsiapotilailla), ei merkittävää annosriippuvaista muutosta havaittu altistuksessa etinyliestradiolille 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 tehdyissä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa tulokset olivat samanlaiset. Annettaessa risperidonia samanaikaisesti topiramaatin kanssa suurenevinä 100, 250 ja 400 mg:n vuorokausiannoksina risperidonin systeeminen altistus (annoksilla 1-6 mg/vrk) väheni (vakaan tilan AUC väheni 16 % annoksella 250 mg/vrk ja 33 % annoksella 400 mg/vrk). Koko vaikuttavan osuuden osalta erot AUC-arvoissa pelkän risperidonilääkityksen ja risperidonin ja topiramaatin yhdistelmähoidon välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Koko vaikuttavan osuuden (risperidoni ja 9-hydroksirisperidoni) farmakokinetiikassa havaittiin hyvin vähäisiä muutoksia, ja 9-hydroksirisperidonin osalta ei havaittu muutoksia lainkaan. Risperidonin koko vaikuttavan osuuden tai topiramaatin systeemisessä altistuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Kun topiramaatti lisättiin aiemmin aloitettuun 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 merkittävästi hydroklooritiatsidin vakaan tilan farmakokinetiikkaan. Kliiniset laboratoriotulokset osoittivat seerumin kaliumpitoisuuden pienenevän topiramaatin tai hydroklooritiatsidin annon jälkeen, ja pitoisuus pieneni enemmän silloin, kun hydroklooritiatsidi ja topiramaatti annettiin yhdessä.

Metformiini

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin metformiinin ja topiramaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaa plasmassa, kun metformiinia annettiin yksin ja kun metformiinia ja topiramaattia annettiin samanaikaisesti. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että metformiinin keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) nousi 18 % ja keskimääräinen AUC_{0-12h} suureni 25 %, kun taas keskimääräinen puhdistuma/hyötyosuus (CL/F)-arvo pieneni 20 %, kun metformiinia 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 topiramaattihoidon 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 pioglitasoni lisätään topiramaattihoitoon, potilaiden rutiiniluonteiseen seurantaan on syytä kiinnittää tarkoin huomiota, jotta heidän diabeteksensa saadaan pidetyksi asianmukaisesti hallinnassa.

Glibenklamidi

Tyyppin 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 Topiramat Accordia käytetään samanaikaisesti muiden munuaiskivitaudille altistavien lääkkeiden kanssa, munuaiskivitaudin riski kasvaa. Topiramat Accord-hoidon aikana pitää välttää tällaisten lääkkeiden käyttöä, koska ne voivat edistää munuaiskivien muodostumiselle suotuisan fysiologisen ympäristöön kehittymistä.

Valproaatti

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

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

Muut farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset

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

Yhteenveto muiden kliinisten farmakokineettisten lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimusten tuloksista

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

^a %-määrä kuvaa muutosta hoidon keskimääräisessä C_{max}- tai AUC-arvossa monoterapian suhteen
↔ = Ei vaikutusta kanta-aineen C_{max}- ja AUC-arvoon (≤ 15 % muutos)
ET = Ei tutkittu
*DEA = desasetyylidiltiatseemi, DEM = N-desmetyylidiltiatseemi
^b Flunaritsiinin AUC suureni 14 % potilailla, jotka saivat flunaritsiinia yksin. Altistuksen suureneminen voi johtua vakaan tilan saavuttamisen aikana tapahtuvasta akkumulaatiosta..

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvä riski

Erikoislääkärin on neuvottava naisia, jotka voivat tulla raskaaksi. Epilepsialääkityksen tarve pitää tarkistaa, jos nainen suunnittelee raskautta. Epilepsiaan hoitoa saavien naisten epilepsialääkityksen 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 käyttöön voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan.

Topiramaattiin liittyvä riski

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

Ihmisellä topiramaatti läpäisee istukan, ja napanuorassa ja äidin veressä on raportoitu samankaltaisia pitoisuuksia.

Raskausrekistereistä saadut kliiniset tiedot osoittavat, että topiramaattimonoterapialle altistuneilla vastasyntyneillä on:

- suurentunut synnynnäisten epämuodostumien riski, etenkin huuli-suulakihalkion, hypospadian ja useiden muiden elinjärjestelmien poikkeavuuksien esiintyvyydelle, ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen altistumisen jälkeen. Pohjois-Amerikan epilepsialääkkeitä koskevan raskausrekisterin (North American Antiepileptic Drug, NAAED) aineisto osoitti merkittävimpien synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden olevan kolminkertainen topiramaattimonoterapiaryhmällä (4,3 %) ilman epilepsialääkitystä olleeseen verrokkiryhmään (1,4 %) nähden. Lisäksi muista tutkimuksista saadut tiedot osoittivat, että epilepsialääkkeiden yhdistelmäkäyttöön liittyy monoterapiaan verrattuna suurempi teratogeenisten 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 g) verrokkiryhmään verrattuna
- yleisemmin pienikokoisuutta raskauden keston nähden (pienikokoisuudeksi raskauden keston nähden määritellään sukupuolen mukaan ositettu syntymäpaino, joka on alle gestatioiällä korjatun 10. persentiilin). Pienikokoisuudesta raskauden keston nähden aiheutuneita pitkäaikaisseurauksia 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 estohoito

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).

Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että topiramaatti erittyy rintamaitoon. Topiramaatin erittymistä ihmisen äidinmaitoon ei ole arvioitu kontrolloiduissa tutkimuksissa. Yksittäiset havainnot potilailla viittaavat siihen, että topiramaattia erittyy ihmisellä äidinmaitoon runsaasti. Hoitoa saavien äitien rintaruokituilla vastasyntyneillä/imeväisikäisillä havaittuja vaikutuksia ovat olleet mm. ripuli, uneliaisuus, ärtyisyys ja riittämätön painonkehitys. Sen vuoksi on harkittava siirretäänkö imetyksen aloittamista vai keskeytetäänkö topiramaattihoito/pidättyäänkö topiramaattihoidosta, ottaen huomioon lääkityksen tärkeys 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

Topiramaatilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Topiramaatti vaikuttaa keskushermostoon ja saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, heitehuimausta tai muita vastaavia oireita. Valmiste voi myös aiheuttaa näköhäiriöitä ja/tai näön hämärtymistä.

Nämä haittavaikutukset voivat aiheuttaa vaaratilanteita autoa ajettaessa tai käytettäessä koneita erityisesti, kunnes potilaan yksilöllinen herkkyys valmisteelle on selvitetty.

4.8 Haittavaikutukset

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

Hyvin yleinen $\geq 1/10$

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

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

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

Tuntematon saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

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

Taulukko 1: Topiramaatin haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Nenän ja nielun tulehdus*				
Veri ja imukudos		Anemia	Leukopenia, trombositopenia, lymfadenopatia, eosinofilia	Neutropenia*	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			Allerginen turvotus*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia, ruokahalun heikkeneminen	Metabolinen asidoosi, hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia	Hyperkloreeminen asidoosi, hyperammonemia*, hyperammoneminen enkefalopatia*	
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Bradyfrenia, unettomuus, puheen tuottamisen häiriö, ahdistuneisuus, sekavuustila, orientoitumishäiriö,	Itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys, aistiharha, psykoottinen häiriö, kuuloharha, näköharha, apatia, spontaanin puheen puute, unihäiriö, mielialan	Mania, paniikkihäiriö, epätoivon tunne*, hypomania	

		aggressiivisuus, mielialan muutos, agitaatio, mielialan vaihtelut, masentuneisuus, suuttumus, poikkeava käytös	ailahtelu, sukuvietin heikkeneminen, levottomuus, kyynelehtiminen, puhehäiriö/ änkytys, euforinen mieliala, vainoharhaisuus, perseveraatio, paniikkikohtaus, itkuisuus, lukemishäiriö, nukahtamisvaikeus, tunneilmajujen puuttuminen, poikkeavat ajatukset, sukupuolinen haluttomuus, haluttomuus, katkonainen uni/keskiyön tuntien unettomuus, häiriöherkkyys, aamuyöunettomuus, paniikkireaktio, kohonnut mieliala		
Hermosto	Tuntoharha, uneliaisuus, heitehuimaus	Keskittymishäiriö, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, kognitiivinen häiriö, henkiseen suorituskyvyn lasku, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, kouristus, koordinaatiovaikeus, 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, liikaunisuus, afasia, puheen toisto, hypokinesia, dyskinesia, asento- ja vapina, heikkolaatuinen uni, polttava tunne, tuntu puutos, haistamisharha, pikkuaivo-oireyhtymä, dysestesia, makuu- ja hajuaistin vajavuus, stupor, kömpelyys, aura, makuu- ja hajuaistin puute, dysgrafia, dysfasia, perifeerinen neuropatia, pyörtymisen ennakkooireet, dystonia, formikaatio	Apraksia, univalverytmin häiriö, hyperestesia, hajuaistin heikkeneminen, hajuaistin puute, essentiaalinen vapina, akinesia, reagoimattomuus ärsykkeille	
Silmät		Näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, näköhäiriöt	Näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökentän puutos (skotooma), likitaittoisuus*, epänormaali tuntemus silmässä*, kuivat silmät, valonarkuus, luomikouristus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, Valonvälhdysten näkeminen (fotopsia),	Toispuolinen sokeus, ohimenevä sokeus, glaukooma, akkommodaatiohäiriö, muuttunut näkösyvyyden aistimus, flimmeriskotooma, silmäluomen turvotus*, hämäräsokeus, heikkonäköisyys	Ahdaskulma- glaukooma*, makulopatia*, silmien liikehäiriö*, sidekalvon turvotus*

			mydriaasi, ikänäkö		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus, tinnitus, korvakipu	Kuurous, toispuoleinen kuurous, neurosensorinen kuurous, korvavaiva, kuulonalenema		
Sydän			Bradykardia, sinusbradykardia, sydämentykytys		
Verisuonisto			Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu, kuumat aallot	Raynaud'n oireyhtymä	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, nuha, yskä*	Rasitushengenhahdistus, liikaeritys nenän sivuonteloista, ääntöhäiriö (dysfonia)		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, ripuli	Oksentelu, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia, vatsakipu, suun kuivuminen, mahavaivat, suun tuntoharha, gastritti, epämiellyttävä tuntemus vatsassa	Haimatulehdus, ilmavaivat, refluksiesofagiitti, alavatsakipu, suun hypestesia, ienverenvuoto, vatsan pingottuminen, keskiylävatsan vaivat, vatsan arkuus, lisääntynyt syljeneritys, suukipu, pahanhajuinen hengitys, kielikipu		
Maksa ja sappi				Hepatiitti, maksan toimintahäiriö	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, ihottuma, kutina	Hikoilukyvyttömyys, kasvojen hypestesia, nokkosihottuma, punoitus, yleistynyt kutina, makulaarinen ihottuma, ihon värinmuutos, allerginen ihottuma, kasvojen turvotus	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, erythema multiforme*, poikkeava ihon haju, silmänypäryksen turvotus*, paikallinen nokkosihottuma	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, lihasnykäys, lihasten heikkous, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu	Nivelturvotus*, luurankolihasjen jäykkyys, kylkikipu, lihasväsytys	Alaraajavaivat*	
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivitauti, tiheävirtsaisuus, virtsaamiskipu	Virtsarakkovi, virtsan pidätyskyvyttömyys, verivirtsaisuus, pidätyskyvyttömyys, virtsaamispakko, munuaiskivikohtaus, munuaiskipu	Kivi virtsanjohtimessa, munuaistiehytperäinen asidoosi*	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	Kuume, voimattomuus, ärtyneisyys, kävelyhäiriö, epänormaali olo, huonovointisuus	Lükalämpöisyys, jano, flunssan kaltainen sairaus*, hitaus, ääreisosien kylmyys, juopumuksen tunne,	Kasvojen turvotus, kalsinoosi	

			hermostuneisuuden tunne		
Tutkimukset	Painon lasku	Painon nousu*	Kiteitä virtsassa, poikkeava tandemkävelytestin tulos, valkosolun määrän lasku, maksaentsyymipitoisuuden suureneminen	Veren bikarbonaattiarvon lasku	
Sosiaaliset olosuhteet			Oppimishäiriö		
* todettiin haittavaikutukseksi myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä saatujen spontaaniraporttien perusteella. Esiintymistiheys perustuu kliinisissä tutkimuksissa havaittuun ilmaantuvuuteen tai laskettuihin tapauksiin, jos tapahtuma ei esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa.					

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

Pediatriset potilaat

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa lapsilla useammin kuin aikuisilla ilmoitettuja (kaksinkertaisesti) haittavaikutuksia olivat:

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

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

- eosinofilia
- psykomotorinen liikatoimeliaisuus
- kierto huimaus
- oksentelu
- liikalämpöisyys
- kuume
- oppimishäiriö.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

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: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, migreeniläkkeet, ATCKoodi: N03AX11

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

Aktiopotentiaaleja muodostuu jatkuvasti, kun neuroni altistuu pitkittyneelle depolarisaatiolle. Topiramaatti esti tätä tuotantoa aikariippuvaisesti, mikä viittaa natriumkanavien olosuhteista riippuvaiseen salpaukseen. Topiramaatti lisäsi frekvenssiä, jolla gamma-aminobutyraatti (GABA) aktivoi GABAA-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_Areseptoreja.

Koska topiramaatin antiepileptinen vaikutustapa eroaa merkittävästi bentsodiatsepiineistä, se voi muuttaa bentsodiatsepiineille epäherkkää GABA_A-reseptorin alatyyppejä. Topiramaatti estää kaniinihapon kykyä aktivoida kaniinihappo/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 heikompaa 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 electroshock seizure) ja tehosi jyrssiöiden epilepsiamalleihin, joita olivat tooniset ja poissaolokohtausta muistuttavat kouristukset spontaanisti epileptisillä rotilla (SER), ja rotilla toistuvalla mantelitulmakkeen ärsytyksellä tai globaaliiskemialla aiheutetut tooniset ja klooniset kohtaukset. Topiramaatti estää vain vähäisessä määrin GABA_A-reseptorinestäjän pentyleenitetratsolin aiheuttamia kloonisia kohtauksia.

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

Poissaolokohtaukset

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Topiramaatti ei voimakkaasti indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä, lääke voidaan antaa aterian yhteydessä tai erikseen ja topiramaatin pitoisuutta plasmassa ei tarvitse 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 ¹⁴C-topiramaattiannoksesta imeytyi keskimäärin vähintään 81 %. Ruokailulla ei ollut kliinistä merkitystä topiramaatin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Topiramaatti ei metaboloitu laajasti (vain noin 20-prosenttisesti) terveillä koehenkilöillä. Jos samanaikaisesti annetaan tunnetusti 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 metaboliittia. Kukin metaboliitti vastaa alle 3 %:sta ¹⁴C-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 % ¹⁴C-topiramaattiannoksesta poistui muuttumattomana virtsassa neljän vuorokauden kuluessa. Kun topiramaattia annettiin 50 mg kahdesti vuorokaudessa, keskimääräinen munuaispuhdistuma oli noin 18 ml/min ja vastaavasti kun annos oli 100 mg kahdesti vuorokaudessa, keskimääräinen munuaispuhdistuma oli noin 17 ml/min. Topiramaatin reabsorptiosta munuaistiehyissä on näyttöä. Tätä tukevat rotilla tehdyt tutkimukset, joissa topiramaattia annettiin samanaikaisesti probenesidin kanssa, jolloin topiramaatin munuaispuhdistuma lisääntyi merkittävästi. Ihmisellä kokonaispuhdistuma on noin 20-30 ml/min suun kautta tapahtuvan annon jälkeen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Käyttö muiden epilepsialäkkeiden kanssa

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat (farmakokinetiikka 12 ikävuoteen saakka)

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia 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 toksisilla annoksella 500 mg/kg/vrk. Sikiön epämuodostumien kokonaismäärä hiirillä kasvoi kaikissa lääkettä saaneissa ryhmissä (20, 100 ja 500 mg/kg/vrk).

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti

Esigelatinoitu tärkkelys (perunatärkkelys)
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

25 mg: Hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli

50 mg: (hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi E 171, keltainen rautaoksidi E 172)

100 mg: (hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi E 171, keltainen rautaoksidi E 172)

200 mg: (hypromelloosi, makrogoli, titaanidioksidi E 171, punainen rautaoksidi E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Topiramaatti kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla alumiini/alumiini –läpipainopakkausissa, pakkauskoissa 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 120 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia, tai HDPE-purkissa, jossa on valkoinen, läpinäkymätön polypropyleeniturvasuljin, jossa on kuumasaumattu tiiviste. Pahvipakkausissa toimitettavat HDPE-purkit ovat saatavilla pakkauskoissa 14, 30, 60, 100 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia. Jokaisessa purkissa on silikageeliä kuivausaineena, jota ei saa niellä.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25 mg: 36135
50 mg: 361136
100 mg: 36137
200 mg: 36138

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.04.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topiramát Accord 25 mg filmdragerade tabletter
Topiramát Accord 50 mg filmdragerade tabletter
Topiramát Accord 100 mg filmdragerade tabletter
Topiramát Accord 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg topiramát.

Hjälpämnen med känd effekt:

25 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 28 mg laktos.
50 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 57 mg laktos.
100 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 114 mg laktos.
200 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 227 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

25 mg

Runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, ca 6 mm i diameter.
De vita tabletterna är präglade med TP på den ena sidan och 25 på den andra sidan.

50 mg

Runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, ca 7 mm i diameter.
De ljusgula tabletterna är präglade med TP på den ena sidan och 50 på den andra sidan.

100 mg

Runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, ca 9 mm i diameter.
De mörkgula tabletterna är präglade med TP på den ena sidan och 100 på den andra sidan.

200 mg

Runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, ca 12,7 mm i diameter.
De röda tabletterna är präglade med TP på den ena sidan och 200 på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över 6 år med partiella anfall med eller utan sekundär

generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Det är inte nödvändigt att övervaka plasmakoncentrationerna av topiramat för att optimera behandlingen med Topiramat Accord. 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 Accord kan kräva dosjustering av Topiramat Accord.

Hos patienter med eller utan anamnes på krampanfall eller epilepsi ska antiepileptika (AED), 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 pediatrika kliniska prövningar sattes topiramat gradvis ut under en period på 2-8 veckor.

Monoterapi vid epilepsi

Allmänt

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

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

Vuxna

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

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

Pediatrik population (barn över 6 års ålder)

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

Rekommenderat initialt måldosområde vid monoterapi med 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 6–16 år).

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

Vuxna

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

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

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

Pediatrik population (barn från 2 års ålder)

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

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

Migrän

Vuxna

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

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

Pediatrik population

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

Allmänna doseringsrekommendationer för Topiramat Accord i särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre förutsatt att njurfunktionen är intakt.

Administreringssätt

Topiramat Accord finns som filmdragerade tabletter. Det rekommenderas att de filmdragerade tabletterna inte bryts.

Topiramat Accord filmdragerade tabletter kan tas utan hänsyn till måltider.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne 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 lämplig övervakning (se avsnitt 4.2).

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

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

Oligohidros

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

lufttemperatur.

Humörförändringar/depression

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

Suicidtankar och självmordsbeteende

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

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

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

Njursten

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

Riskfaktorer för njursten inkluderar tidigare njurstensbildning, familjeanamnes av njursten och hyperkalciuri. Ingen av dessa riskfaktorer kan med säkerhet förutsäga njurstensbildning under behandling med topiramat. Dessutom kan patienter som tar andra läkemedel som är förknippade med njursten löpa ökad risk.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Ett syndrom bestående av akut myopi förknippad med sekundärt trångvinkelglaukom har rapporterats hos patienter som får topiramat. Symtomen inkluderar akut insättande försämring av synskärpan och/eller ögonsmärta. De oftalmologiska fynden kan inkludera myopi, grund främre kammare, okulär hyperemi (rödhet) och ökat intraokulärt tryck. Mydriasis kan eventuellt förekomma. Detta syndrom kan vara förknippat med supraciliär utgjutning, vilket medför främre förskjutning av lins och iris, 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 trångvinkelglaukom i samband topiramat rapporterats hos såväl pediatrika patienter som vuxna. Behandlingen omfattar avbrytande av

topiramaterbehandlingen så snabbt som möjligt, enligt behandlade läkares bedömning, och lämpliga åtgärder för att sänka det intraokulära trycket. Dessa åtgärder medför i allmänhet en sänkning av det intraokulära trycket.

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

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

Synfältsdefekter

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

Metabolisk acidosis

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

Kronisk metabolisk acidosis ökar risken för bildning av njursten och kan eventuellt leda till osteopeni.

Kronisk metabolisk acidosis hos pediatrika patienter kan minska tillväxthastigheten. Effekten av topiramater på benvävnadsrelaterade följdtilstånd har inte systematiskt undersökts i pediatrika eller vuxna populationer.

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

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

Försämrad kognitiv funktion

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

Hyperammonemi och encefalopati

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

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

Näringstillägg

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

Fertila kvinnor

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

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

Laktosintolerans

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

Behållaren innehåller torkmedel som inte får sväljas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av Topiramater Accord på andra antiepileptika

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

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

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

Effekter av andra antiepileptika på topiramat

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. Detta bör ske genom titrering till dess klinisk effekt uppnås. Tillägg eller utsättande av valproinsyra medför inte kliniskt signifikanta förändringar i plasmakoncentrationerna av topiramat och motiverar därför inte någon dosjustering av topiramat. Resultaten av dessa interaktioner sammanfattas nedan:

Samtidigt administrerat AED	AED-koncentration	Topiramatkoncentration
Fenytoin	↔**	↓
Karbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproinsyra	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ = Ingen effekt på plasmakoncentration (≤15 % förändring)
** = Plasmakoncentrationer ökar hos enskilda patienter
↓ = Plasmakoncentrationer minskar
NS = Inte studerat
AED = Antiepileptikum

Andra läkemedelsinteraktioner

Digoxin

I en engångsdosstudie minskade ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) för serumdigoxin med 12 % på grund av samtidig administrering av 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 centraldämpande läkemedel.

Johannesört (Hypericum perforatum)

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

Orala preventivmedel

I en farmakokinetisk interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner med samtidigt administrerat p-piller av kombinationstyp innehållande 1 mg noretisteron (NET) plus 35 µg etinylöstradiol (EE), var 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 EE statistiskt signifikant minskad i doser på 200, 400 och 800 mg/dag (18 %, 21 % respektive 30 %) när det gavs som tilläggsbehandling till epilepsipatienter som tog valproinsyra. Topiramat (50-200 mg/dag hos friska frivilliga och 200-800 mg/dag hos epilepsipatienter) påverkade inte exponeringen för NET signifikant i någon av de två studierna. Även

om det förekom en dosberoende minskning av EE-exponeringen i doser på 200–800 mg/dag (hos epilepsipatienter), fanns det ingen signifikant dosberoende förändring av EE-exponeringen i doser på 50-200 mg/dag (hos friska frivilliga). Den kliniska betydelsen av förändringarna är inte känd. Risken för minskad antikonceptionell effekt och ökade genombrottsblödningar bör beaktas hos patienter som tar orala preventivmedel av kombinationstyp tillsammans med topiramat. Patienter som tar östrogeninnehållande preventivmedel ska uppmanas rapportera eventuella förändringar i blödningsmönstret. Den antikonceptionella effekten kan minska även utan genombrottsblödningar.

Litium

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

Risperidon

Läkemedelsinteraktionsstudier som genomfördes med engångsdoser till friska frivilliga försökspersoner och upprepade doser till patienter med bipolär sjukdom gav likartade resultat. När det administrerades samtidigt som topiramat i stigande doser på 100, 250 och 400 mg/dag skedde en minskning av risperidons (administrerat i doser från 1 till 6 mg/dag) systemiska exponering (16 % och 33 % för AUC vid steady-state vid doserna 250 respektive 400 mg/dag). Skillnaderna i AUC för den totala aktiva fraktionen mellan behandling med risperidon ensamt och kombinationsbehandling med topiramat var dock inte statistiskt signifikanta. Minimala förändringar i farmakokinetiken för den totala aktiva fraktionen (risperidon plus 9-hydroxirisperidon) och inga förändringar för 9-hydroxirisperidon observerades. Det skedde inga signifikanta förändringar i den systemiska exponeringen för risperidons totala aktiva del eller för topiramat.

När topiramat lades till existerande risperidonbehandling (1-6 mg/dag) rapporterades biverkningar mer frekvent än innan topiramat (250-400 mg/dag) introducerades (90 % respektive 54 %). De mest frekvent rapporterade biverkningarna då topiramat lades till risperidonbehandling var: somnolens (27 % och 12 %), parestesier (22 % och 0 %) och illamående (18 % respektive 9 %).

Hydroklortiazid (HCTZ)

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

Metformin

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

tillsammans med metformin. Storleken på förändringen av clearance är inte känd. Den kliniska betydelsen av metformins effekt på topiramats farmakokinetik är oklar.

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

Pioglitazon

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

Glyburid

En läkemedelsinteraktionsstudie som genomfördes på patienter med typ 2-diabetes utvärderade farmakokinetiken vid steady-state för glyburid (5 mg/dag) ensamt och tillsammans med topiramat (150 mg/dag). Det skedde en minskning på 25 % av AUC_{24} för glyburid vid administrering av topiramat. Den systemiska exponeringen för de aktiva metaboliterna, 4-*trans*-hydrox-glyburid (M1) och 3-*cis*-hydroxiglyburid (M2), minskade också med 13 % respektive 15 %. Farmakokinetiken vid steady-state för topiramat var opåverkad av samtidig administrering av glyburid. När topiramat läggs till glyburidbehandling eller glyburid läggs till topiramatbehandling, 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 Accord används bör läkemedel som dessa undvikas, eftersom de kan skapa en fysiologisk miljö som ökar risken för njurstensbildning.

Valproinsyra

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

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

Ytterligare farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier

Det har genomförts kliniska studier för att utvärdera den potentiella farmakokinetiska läkemedelsinteraktionen mellan topiramat och andra läkemedel. Förändringar i C_{max} eller AUC till följd av interaktioner sammanfattas nedan. Den andra kolumnen (koncentration av samtidigt

läkemedel) beskriver vad som händer med koncentrationen av det samtidigt läkemedel som anges i den första kolumnen när topiramat läggs till. Den tredje kolumnen (koncentration av topiramat) beskriver hur den samtidigt administreringen av ett läkemedel som anges i den första kolumnen förändrar koncentrationen av topiramat.

Sammanfattning av resultat från ytterligare kliniska farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier

Samtidigt läkemedel	Koncentration av samtidigt läkemedel ^a	Koncentration av topiramat ^a
Amitriptylin	↔20 % ökning av C _{max} och AUC för nortriptylinmetabolit	NS
Dihydroergotamin (oralt och subkutant)	↔	↔
Haloperidol	↔31 % ökning av AUC för den reducerade metaboliten	NS
Propranolol	↔17 % ökning av C _{max} för 4-OH propranolol (TPM 50 mg var 12:e timme)	9 % och 16 % ökning av C _{max} , 9 % och 17 % ökning av AUC (40 respektive 80 mg propranolol var 12:e timme)
Sumatriptan (oralt och subkutant)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25 % minskning av AUC för diltiazem och 18 % minskning av DEA och ↔ för DEM*	20 % ökning av AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16 % ökning av AUC (TPM 50 mg var 12:e timme) ^b	↔

^a %-värden är förändringar av behandlingens genomsnittliga C_{max} eller AUC med avseende på monoterapi
↔= Ingen effekt på C_{max} och AUC (≤15% förändring) av modersubstansen
NS = Inte studerat
*DEA = Desacetyldiltiazem, DEM = N-demetyldiltiazem
^b AUC för flunarizin ökade 14 % hos patienter som enbart tog flunarizin. Exponeringsökningen kan tillskrivas ackumulering under tiden steady-state uppnås.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risk relaterad till epilepsi och antiepileptika 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 behandlas för epilepsi bör plötsligt utsättande av behandling med antiepileptika undvikas eftersom det kan leda till genombrottsanfall med allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera med antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än för monoterapi, beroende på involverade antiepileptika.

Risk relaterad till topiramat

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

placentabariären.

Hos människa passerar topiramat placenta och liknande koncentrationer har rapporterats i navelsträngen och 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 The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry för topiramat som monoterapi visade en cirka tre gånger högre förekomst av större medfödda missbildningar (4,3 %), jämfört med en referensgrupp som inte använde AED (1,4 %). Dessutom indikerar data från andra studier att det, jämfört med monoterapi, finns en ökad risk för teratogena effekter i samband med användning av AED i kombinationsterapi. Risken har rapporterats vara dosberoende. Effekterna har observerats för alla doser. Hos kvinnor som behandlas med topiramat och som har fått ett barn med en medfödd missbildning verkar det finnas en ökad risk för missbildningar i efterföljande graviditeter vid exponering för topiramat.
- En högre förekomst av låg födelsevikt (<2 500 gram) jämfört med en referensgrupp.
- En högre förekomst av litenhet för sin ålder i relation till graviditetslängd (definierad som födelsevikt under den 10:e percentilen korrigerad för graviditetsvecka, stratifierad för kön). De långsiktiga konsekvenserna av dessa fynd kunde inte fastställas.

Indikation 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 befruktning, för att ompröva behandlingen, och för att överväga andra behandlingsalternativ. Vid administrering under den första trimestern ska noggrann prenatal övervakning ske.

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Topiramat har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Topiramamat verkar på det centrala nervsystemet och kan ge dåsigheit, yrsel eller andra relaterade symtom. Det kan även orsaka synstörningar och/eller dimsyn. Dessa biverkningar kan eventuellt vara farliga för patienter som framför fordon eller använder maskiner, i synnerhet fram till dess den enskilda patientens upplevelse av läkemedlet är känd.

4.8 Biverkningar

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

Mycket vanliga (≥ 1/10)

Vanliga (≥1/100, <1/10)

Mindre vanliga (>1/1 000, <1/100)

Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

Tabell 1: Biverkningar av topiramamat

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit*				
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili	Neutropeni*	
Immunsystemet		Överkänslighet			Allergiskt ödem*
Metabolism och nutrition		Anorexi, minskad aptit	Metabolisk acidosis, hypokalemi, ökad aptit, polydipsi	Hyperkloremisk acidosis, hyperammonemi*, hyperammonemisk encefalopati*	
Psykiska störningar	Depression	Bradyfreni, insomni, expressiv språkstörning, ångest, förvirringstillstånd, desorientering, aggression, humörförändring, agitation, humör-	Självmodstankar, självmordsförsök, hallucination, psykotisk störning, hörselhallucination, synhallucination, apati, avsaknad av spontant tal, sömnstörning, affektabilitet,	Mani, paniksyndrom, känsla av förtvivlan*, hypomani	

		svängningar, nedstämdhet, vrede, onormalt beteende	minskad libido, rastlöshet, gråt, dysfemi, euforisk sinnesstämning, paranoia, perseveration, panikattack, gråtmildhet, lässtörning, insomnings-svårigheter, flack affekt, onormalt tänkande, förlust av libido, håglöshet, svårigheter att vidmakthålla sömnen, distraherbarhet, för tidigt uppvaknande, panikreaktion, förhöjd sinnesstämning		
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi, somnolens, yrsel	Störd uppmärksamhet, minnesförsämring, amnesi, kognitiv störning, mental försämring, försämrade psykomotoriska färdigheter, kramper, onormal koordination, tremor, letargi, hypestesi, nystagmus, smakrubbning, balans-rubbning, dysartri, intensions-tremor, sedering	Minskad medvetandegrad, grand mal-anfall, synfältsdefekt, komplexa partiella anfall, talstörning, psykomotorisk hyperaktivitet, synkope, sensorisk störning, dregling, hypersomni, afasi, repetitiv tal, hypokinesi, dyskinesi, postural yrsel, dålig sömnkvalitet, brännande känsla, sensorisk förlust, felaktig luktförnimmelse, cerebellärt syndrom, dysestesi, nedsatt smakförnimmelse, stupor, klumpighet, aura, förlorad smakförnimmelse, dysgrafi, dysfasi, perifer neuropati, presynkope, dystoni, myrkrypningar	Apraxi, sömnstörning vid dygnsrytmstörning, hyperestesi, nedsatt luktförmåga, avsaknad av luktsinne, essentiell tremor, akinesi, okänslighet för stimuli	
Ögon		Dimsyn, diplopi, synstörning	Minskad synskärpa, skotom, myopi*, onormal känsla i ögonen*, torra ögon, fotofobi, blefarospasm, ökad tårproduktion, fotopsi, mydriasis,	Ensidig blindhet, övergående blindhet, glaukom, ackommodationsstörning, förändrat djupseende, flimmerskotom,	Glaukom med trång kammarvinkel*, makulopati*, ögonrörelsestörning*, bindhinneödem*

			presbyopi	ögonlocks-ödem*, nattblindhet, amblyopi	
Öron och balansorgan		Vertigo, tinnitus, öronvärk	Dövhet, ensidig dövhet, neurosensorisk dövhet, obehag i öronen, försämrad hörsel		
Hjärtat			Bradykardi, sinusbradykardi, palpitationer		
Blodkärll			Hypotension, ortostatisk hypotension, rodnad, värmevallning	Raynauds fenomen.	
Andningsvägar, bröstskorg och mediastinum		Dyspné, näsblödning, nästäppa, rinorré, hosta*	Ansträngnings- dyspné, paranasal sinushypersekretion, dysfoni		
Magtarmkanalen	Illamående, diarré	Kräkningar, förstoppning, övre buksmärta, dyspepsi, buksmärta, muntorrhet, magobehag, oral parestesi, gastrit, bukobehag	Pankreatit, flatulens, gastroesofagal refluxsjukdom, nedre buksmärta, oral hypestesi, gingival blödning, uppspänd buk, epigastriskt obehag, öm buk, salivhypersekretion, oral smärta, dålig andedräkt, glossodyn		
Lever och gallvägar				Hepatit, leversvikt.	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hudutslag, klåda	Anhidros, facial hypestesi, urtikaria, erytem, generell klåda, makulära utslag, hudmissfärgningar, allergisk dermatit, svullet ansikte	Stevens-Johnsons syndrom*, erythema multiforme*, onormal hudlukt, periorbitalt ödem*, lokal urtikaria	Toxisk epidermal nekrolys*
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Artralgi, muskelkramper, myalgi, muskelryck- ningar, muskelsvaghet, muskuloskeletal bröstmärta	Ledsvullnad*, muskuloskeletal stelhet, flanksmärta, muskeltrötthet	Extremitetsobehag*	
Njurar och urinvägar		Njursten, pollakisuri, dysuri	Urinsten, urininkontinens, hematuri, inkontinens, miktionsträngningar, njurkolik, njursmärta	Uretärsten, renal tubulär acidosis*	
Repro-			Erektill dysfunktion,		

duktionsorgan och bröstkörtel			sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Trötthet	Pyrex, asteni, irritabilitet, gångrubbning, känsla av att vara onormal, sjukdomskänsla	Hypertermi, törst, influensaliknande sjukdom*, tröghet, perifer kyla, berusningskänsla, nervositet	Ansiktsödem, kalcinos	
Undersökningar	Viktminskning	Viktökning*	Förekomst av kristaller i urin, onormalt tandemgångstest, minskat antal vita blodkroppar	Minskat blodbikarbonat	
Sociala förhållanden			Inlärningsssvårigheter		
* Identifierad som en biverkning i spontana rapporter efter godkännandet för försäljning. Dess frekvens beräknades baserat på förekomsten i kliniska prövningar eller beräknades om händelsen inte förekom i kliniska prövningar.					

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

Pediatrik population

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

- *Minskad aptit*
- *Ökad aptit*
- *Hyperkloremisk acidosis*
- *Hypokalemi*
- *Onormalt beteende*
- *Aggression*
- *Apati*
- *Insomningssvårigheter*
- *Självordstankar*
- *Störd uppmärksamhet*
- *Letargi*
- *Sömnstörningar vid störd dygnsrytm*
- *Dålig sömnkvalitet*
- *Ökad tårproduktion*
- *Sinusbradykardi*
- *Känsla av att vara onormal*
- *Gångrubbning*

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

- *Eosinofili*
- *Psykomotorisk hyperaktivitet*
- *Vertigo*
- *Kräkningar*
- *Hypertermi*
- *Pyrex*
- *Inlärningsssvårigheter*

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

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

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

Behandling

Om intaget av topiramat skett nyligen vid en akut överdosering, ska magsäcken tömmas omedelbart genom magsköljning eller genom att framkalla kräkning. Aktivt kol har visat sig adsorbiera topiramat in vitro. Behandlingen bör vara lämpligt understödjande och patienten ska vara väl hydrerad. Hemodialys har visats vara ett effektivt sätt att avlägsna topiramat ur kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03A X11

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 bidra till topiramats antiepileptiska effekt.

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

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

Eftersom topiramats antiepileptiska profil skiljer sig markant från den hos bensodiazepiner, kan det modulera en bensodiazepinokänslig subtyp av GABA_A-receptorn. Topiramat motverkade förmågan hos kainat att aktivera kainat/AMPA (alfa-amino-3-hydroxi-5-metylisoxazol-4-propionsyra)-subtypen

av excitatorisk aminosyra (glutamat)-receptorn, men hade ingen märkbar effekt på aktiviteten hos Nmetyl-D-aspartat (NMDA) i NMDA-receptorsubtypen. Dessa effekter av topiramats var koncentrationsberoende i området 1 μM till 200 μM , med lägsta aktivitet observerad vid 1 μM till 0 μM .

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

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

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

Absenser

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

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

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

Distribution

I allmänhet binds 13 till 17 % av topiramats till plasmaproteiner. Man har observerat ett bindningsställe med låg kapacitet för topiramats i/på erythrocyter, vilket mäts vid plasmakoncentrationer över 4 $\mu\text{g/ml}$.

Distributionsvolymen varierade omvänt med dosen. Den genomsnittliga synliga distributionsvolymen var 0,80 till 0,55 l/kg för en engångsdos på 100 till 1 200 mg. Man upptäckte en könsskillnad i distributionsvolym, där kvinnors värden är ca 50 % av männens. Detta tillskrevs den högre procenten kroppsfett hos kvinnliga patienter och har ingen klinisk konsekvens.

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Användning med andra AED

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

Nedsatt njurfunktion

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

Topiramats avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys. En utdragen period med hemodialys kan orsaka att koncentrationen av topiramats sjunker till nivåer under det som är krävt för att upprätthålla en antiepileptisk effekt. För att undvika hastiga sänkningar av topiramatskoncentrationen i plasma under hemodialys kan en kompletterande dos av topiramats krävas. Själva justeringen bör ta

hänsyn till 1) dialystiden, 2) clearance-hastigheten av dialyssystemet som används, samt 3) effektivt renalt clearance av topiramats hos patienten som dialyseras.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Topiramats plasmaclearance är oförändrad hos äldre patienter utan bakomliggande njursjukdom.

Pediatrik population (farmakokinetik upp till 12 års ålder)

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I prekliniska studier har topiramats visat sig ha teratogena effekter på de djurarter som studerades (möss, rättor och kaniner). Hos möss var fostervikt och skelettossifikation minskad vid 500 mg/kg/dag i samband med maternell toxicitet. Generellt sett var antalet fostermisbildningar hos möss ökade för alla läkemedelsbehandlade grupper (20, 100 och 500 mg/kg/dag).

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

De teratogena effekter som sågs hos rättor och kaniner var liknande dem som setts med kolsyreanhydrashämmare, vilket inte har associerats med missbildningar hos människa. Även effekter på tillväxt visades i form av en lägre vikt vid födelsen samt under digivning hos avkommor till honrättor som behandlats med 20 mg/kg/dag eller 100 mg/kg/dag under dräktighet och digivning. Topiramats passerar placentbarriären hos rättor.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

- Laktosmonohydrat
- Pregelatiniserad stärkelse (dvs. potatisstärkelse)
- Mikrokristallin cellulosa
- Kroskarmellosnatrium
- Magnesiumstearat

Dragering:

25 mg: Hypromellos, titandioxid (E171), makrogol

50 mg: Hypromellos, makrogol, titandioxid E171, gul järnoxid E172

100 mg: Hypromellos, makrogol, titandioxid E171, gul järnoxid E172

200 mg: Hypromellos, makrogol, titandioxid E171, röd järnoxid E172

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara burken väl försluten. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Topiramat Accord filmdragerade tabletter finns i aluminium/aluminiumblister i förpackningsstorlekar om 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 120 och 200 filmdragerade tabletter eller i burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med en vit opak barnskyddande polypropen förslutning med vaddtuss med en induktionsförsegling levererade i kartonger med förpackningsstorlekar om 14, 30, 60, 100 och 200 filmdragerade tabletter. I varje burk finns ett torkmedel av kiselgel som inte ska sväljas.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 36135
50 mg: 361136
100 mg: 36137
200 mg: 36138

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.04.2019