

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Itävalta	Topamax 100 mg – Filmtabletten	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Itävalta	Topamax 200 mg - Filmtabletten	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Itävalta	Topamax 25 mg - Filmtabletten	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Itävalta	Topamax 50 mg - Filmtabletten	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Itävalta	Topamax 15 mg - Granulat in Kapseln	15 milligramma(a)	Rakeet kapselissa	Suun kautta
Itävalta	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Itävalta	Topamax 25 mg - Granulat in Kapseln	25 milligramma(a)	Rakeet kapselissa	Suun kautta
Itävalta	Janssen-Cilag Pharma GmbH - Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Itävalta	Topamax 50 mg - Granulat in Kapseln	50 milligramma(a)	Rakeet kapselissa	Suun kautta
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 15mg harde capsules	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 25mg harde capsules	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 50mg harde capsules	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 100mg tabletten	100 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 200mg tabletten	200 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 25mg tabletten	25 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgia	Topamax 50mg tabletten	50 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX	15 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih	TOPAMAX	25 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia				
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX	100 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX	25 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX	50 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Kypros	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 100 mg tabs	100 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Kypros	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 200 mg tabs	200 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Kypros	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 25 mg tabs	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 50 mg tabs	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 15 mg Sprinkles	15 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Kypros	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 25 mg Sprinkles	25 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Kypros	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	TOPAMAX 50 mg Sprinkles	50 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Tshekki	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 100 mg	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tshekki	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6	Topamax 25 mg	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	150 00 Praha 5				
Tshekki	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 50 mg	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tshekki	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 15 mg	15 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta
Tshekki	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 25 mg	25 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta
Tanska	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Tanska	Topimax	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Tanska	Topimax	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Tanska	Topimax	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Tanska	Topimax	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Tanska	Topimax	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Tanska	Topimax	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Tanska	Topimax	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Viro	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Liettua	TOPAMAX 100 MG	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Liettua	TOPAMAX 200 MG	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Liettua	TOPAMAX 25 MG	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Liettua	TOPAMAX 50 MG	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Suomi	Topimax 15 mg kapseli, kova	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Suomi	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Suomi	Topimax 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Suomi	Topimax 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Suomi	Topimax 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Suomi	Topimax 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Suomi	Topimax 25 mg kapseli, kova	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	02130 Espoo Suomi				
Suomi	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Suomi	Topimax 50 mg kapseli, kova	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Ranska	EPITOMAX 100 MG, COMPRIME PELLICULE	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Ranska	EPITOMAX 200 MG, COMPRIME PELLICULE	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Ranska	EPITOMAX 50 MG, COMPRIME PELLICULE	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Ranska	EPITOMAX 15 MG, GELULE	15 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Ranska	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Ranska	EPITOMAX 25 MG, GELULE	25 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Ranska	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Ranska	EPITOMAX 50 MG, GELULE	50 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramát-Cilag 25 mg Hartkapseln	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramát-Janssen 25 mg Hartkapseln	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat-Cilag 50 mg Hartkapseln	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat-Janssen 50 mg Hartkapseln	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topamax 100 mg Filmtabletten	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat-Janssen 100 mg Filmtabletten	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	TOPAMAX MIGRÄNE 100 mg Filmtabletten	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat - Cilag 100 mg Filmtabletten	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat-Cilag 100 mg Filmtabletten	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topamax 200 mg Filmtabletten	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	TOPAMAX MIGRÄNE 200 mg Filmtabletten	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat - Cilag 200 mg Filmtabletten	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat-Cilag 200 mg Filmtabletten	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE	Topiramat-Janssen 200	200 milligramma(a)	Tabletti,	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	mg Filmtabletten		kalvopäällysteinen	
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topamax 25 mg Filmtabletten	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	TOPAMAX MIGRÄNE 25 mg Filmtabletten	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat-Cilag 25 mg Filmtabletten	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat-Janssen 25 mg Filmtabletten	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topamax 50 mg Filmtabletten	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	TOPAMAX MIGRÄNE 50 mg Filmtabletten	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat-Cilag 50 mg Filmtabletten	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topiramat-Janssen 50 mg Filmtabletten	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	Topamax 25 mg Kapseln	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	TOPAMAX MIGRÄNE 25 mg Hartkapseln	25 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8	Topamax 50 mg Kapseln	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	41470 Neuss, Saksa				
Saksa	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Saksa	TOPAMAX MIGRÄNE 50 mg Hartkapseln	50 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta
Kreikka	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Kreikka	TOPAMAC	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Kreikka	TOPAMAC	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Kreikka	TOPAMAC	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Kreikka	TOPAMAC	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Kreikka	TOPAMAC	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Kreikka	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Kreikka	TOPAMAC	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Kreikka	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Kreikka	TOPAMAC	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Unkari	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálintó park, Unkari	Topamax 100 mg film- coated tablet	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Unkari	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Unkari	Topamax 200 mg film-coated tablets	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Unkari	Topamax 25 mg film-coated tablet	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Unkari	Topamax 50 mg film-coated tablet	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 15 mg hylki, hörð	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Islanti	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 25 mg hylki, hörð	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Islanti	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 50 mg hylki, hörð	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Islanti	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 100 mg filmuhúðaðar töflur	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 200 mg filmuhúðaðar töflur	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 25 mg filmuhúðaðar töflur	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 50 mg filmuhúðaðar töflur	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX 100 mg Tablets	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ	TOPAMAX 25 mg Tablets	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Iso-Britannia				
Irlanti	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX Sprinkle Capsules 15 mg.	15 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Irlanti	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg.	25 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Irlanti	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 15 mg capsule rigide, 60 capsule	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 100 mg compresse rivestite con film, 60 compresse	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 100 mg compresse rivestite con film, 60 compresse	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 200 mg compresse rivestite con film, 60 compresse	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 200 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 25 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 25 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 300 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	300 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 300 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	300 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 400 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	400 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 400 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	400 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 50 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	EPITOMAX 50 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23	TOPAMAX 25 mg capsule rigide, 60 capsule	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia				
Italia	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italia	TOPAMAX 50 mg capsule rigide, 60 capsule	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Latvia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Liettua	Topamax 100 mg coated tablets	100 milligramma(a)	Päällysteinen tabletti	Suun kautta
Latvia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Liettua	Topamax 25 mg coated tablets	25 milligramma(a)	Päällysteinen tabletti	Suun kautta
Latvia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Liettua	Topamax 50 mg coated tablets	50 milligramma(a)	Päällysteinen tabletti	Suun kautta
Latvia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Liettua	Topamax 15 mg sprinkle capsules	15 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Latvia	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Liettua	Topamax 25 mg sprinkle capsules	25 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Liettua	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Liettua	Topamax	100 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Liettua	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Liettua	Topamax	200 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Liettua	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Liettua	Topamax	25 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Liettua	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Liettua	Topamax	50 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax gélules 15 mg	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE	Topamax comprimés 100	100 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	mg			
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax comprimés 200 mg	200 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax comprimés 25 mg	25 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax comprimés 50 mg	50 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax gélules 25 mg	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgia	Topamax gélules 50 mg	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	100 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	200 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	25 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	50 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia	Topamax	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Alankomaat	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Alankomaat	Topamax omhulde tablettien 100 mg, omhulde tablettien	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg	Topamax omhulde tablettien 200 mg, omhulde tablettien	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Alankomaat				
Alankomaat	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Alankomaat	Topamax omhulde tablettien 25 mg, omhulde tablettien	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Alankomaat	Topamax omhulde tablettien 50 mg, omhulde tablettien	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Alankomaat	Topamax Sprinkle capsules 15 mg, capsules	15 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta
Alankomaat	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Alankomaat	Topamax Sprinkle capsules 25 mg, capsules	25 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta
Alankomaat	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Alankomaat	Topamax Sprinkle capsules 50 mg, capsules	50 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta
Norja	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norja	Topimax 15 mg Kapsel, hard	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Norja	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norja	Topimax 25 mg Kapsel, hard	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Norja	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D	Topimax 50 mg Kapsel, hard	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	0275 Oslo Norja				
Norja	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norja	Topimax 100 mg Tabletter filmdrasjert	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norja	Topimax 200 mg Tabletter filmdrasjert	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norja	Topimax 25 mg Tabletter filmdrasjert	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norja	Topimax 50 mg Tabletter filmdrasjert	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax 100 mg tabletki powlekane	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax 200 mg tabletki powlekane	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax 25 mg tabletki powlekane	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax 50 mg tabletki powlekane	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Topamax , 15 mg kapsulki	15 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta
Puola	Janssen-Cilag International NV - BE	Topamax , 25 mg	25 milligramma(a)	Kapseli	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	kapsulki			
Portugali	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugali	Topamax	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugali	Topamax	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugali	Topamax	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugali	Topamax	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugali	Topamax	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugali	Topamax	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugali	Topamax	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Romania	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana,	TOPAMAX 100 tablets	100 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Slovenia				
Romania	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 200 tablets	200 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Romania	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 25 tablets	25 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Romania	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 50 tablets	50 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Romania	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX sprinkle caps	50 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Slovakia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakia	Topamax 15 mg cps	15 milligramma(a)	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Slovakia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakia	Topamax 25 mg cps	25 milligramma(a)	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Slovakia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakia	Topamax 100	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakia	Topamax 200	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovakia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK	Topamax 25	25 milligramma(a)	Tabletti,	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
	Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakia			kalvopäällysteinen	
Slovakia	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakia	Topamax 50	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 100 mg filmsko obložene tablete	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 200 mg filmsko obložene tablete	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 25 mg filmsko obložene tablete	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 50 mg filmsko obložene tablete	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenia	TOPAMAX 15 mg kapsule	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Espanja	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanja	TOPAMAX 100 mg Comprimidos recubiertos	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanja	TOPAMAX 200 mg Comprimidos recubiertos	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanja	TOPAMAX 25 mg Comprimidos recubiertos	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanja	TOPAMAX 50 mg Comprimidos recubiertos	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Espanja	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanja	TOPAMAX DISPERSABLE 15 mg, cápsulas	15 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Espanja	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanja	TOPAMAX DISPERSABLE 25 mg, cápsulas	25 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Espanja	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Espanja	TOPAMAX DISPERSABLE 50 mg, cápsulas	50 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Ruotsi	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 15 mg kapslar, hårda	15 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 25 mg kapslar, hårda	25 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 50 mg kapslar, hårda	50 milligramma(a)	Kapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 100 mg tabletter, filmdragerade	100 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 200 mg tabletter, filmdragerade	200 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 25 mg tabletter, filmdragerade	25 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Ruotsi	Topimax 50 mg tabletter, filmdragerade	50 milligramma(a)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX 100 mg Tablets	100 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Janssen-Cilag Limited – GB	TOPAMAX 25 mg	25 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Iso-Britannia	Tablets			
Iso-Britannia	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 milligramma(a)	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX Sprinkle Capsules 15 mg	15 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Iso-Britannia	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg	25 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta
Iso-Britannia	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Iso-Britannia	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 milligramma(a)	Sirotekapseli	Suun kautta

LIITE II

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET
VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN
MUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TOPAMAXIN JA MUIDEN (KAUPPA)NIMIEN (KS. LIITE I) TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Topiramaatti on sulfamaatilla korvattu monosakkaridi. Topiramaatti parantaa γ -aminobutyraatti-aktivoituja kloridikanavia ja estää kiihottavan neurotransmission vaikuttamalla glutamaattireseptorien kainaatin alatyyppeihin sekä α -amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihapon reseptoreihin. Se on myös joidenkin hiilihappoanhydraasin isotsyymien estäjä.

EU:n jäsenvaltioissa, Norjassa ja Islannissa myytävän topiramaatin käytön yhdenmukaistaminen koskee kahta muotoa:

- tabletit (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg)
- kapselit (15 mg, 25 mg, 50 mg)

Lääkevalmistekomitea on arvioinut useita yhtenäistämistä tarvitsevia alueita topiramaatin tuotetiedoissa ja hyväksynyt muutetut tuotetiedot. Tärkeimmät yhtenäistettävät alueet olivat seuraavat:

4.1 – Käyttöaiheet

Epilepsian yksilääkehoito

Näyttö topiramaatin tehokkuudesta ja turvallisuudesta yksilääkehoitona epilepsiassa on esitetty neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta.

Topiramaatti osoittautui hyödylliseksi äskettäin diagnostisoitujen potilaiden yksilääkehoitona kahdessa (TOPMAT-EPMN-105 ja TOPMAT-EPMN-106) kolmesta suoritetusta tutkimuksesta. TOPMAT-EPMN-105-tutkimus tarjosi näyttöä tukemaan laajempaa epilepsian käyttöaihetta, koska tämä on ainoa tutkimus, johon osallistui potilaita, joilla oli useita muita kohtausoireita kuin paikallisalkuisia kohtauksia. Tässä tutkitut kohtaukset sisälsivät sekä paikallisalkuisia kohtauksia (määriteltynä paikallisalkuisiksi, monimuotoisiksi paikallisalkuisiksi tai toissijaisesti yleistyneisiksi kohtauksiksi kehittyviksi paikallisalkuisiksi) että yleistyneitä kohtauksia (määriteltynä yleistyneiksi toonis-kloonisiksi, toonisiksi tai kloonisiksi kohtauksiksi).

Topiramaatin tutkiminen yksilääkehoitona lapsiväestössä liittyi vähemmistöön (~20 %) satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa arvioiduista potilaista, jotka olivat enintään 16-vuotiaita lapsia. Noin 300 iältään 6–16-vuotiasta potilasta on ollut mukana topiramaatin yksilääkehoidon kliinisessä kehittämisessä. TOPMAT-EPMN-104-, TOPMAT-EPMN-105- ja TOPMAT-EPMN-106-tutkimusten kovariaattianalyysien tulokset osoittavat, että topiramaatin tehokkuus yksilääkehoitona ei vaihtele iän mukaan. Ei ole tietoja, jotka tukisivat väitettä tehosta yksilääkehoitona alle 6-vuotiailla potilailla.

Keskusteltuaan tämän käyttöaiheen sanamuodosta lääkevalmistekomitea katsoi, että seuraava teksti on hyväksyttävissä topiramaatin käytölle epilepsian yksilääkehoidossa:

”Yksilääkehoito aikuisilla ja yli 6-vuotiaalla lapsilla ja nuorilla, joilla on joko pelkästään paikallisalkuisia kohtauksia tai paikallisalkuisia kohtauksia yhdessä toissijaisesti yleistyneiden kohtausten kanssa sekä ensisijaisesti yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia.”

Adjuvanttihoito lasten ja aikuisten epilepsiassa

Ehdotettu adjuvanttihoito on hyväksytty kaikissa 30 artiklan mukaiseen menettelyyn osallistuvassa 29 maassa. Kaikkiaan on suoritettu ja toimitettu yhdeksän tutkimusta, joissa selvitetään topiramaatin tehoa lisähoitona (adjuvanttihoitona). Kliininen kehitys täyttää yleisesti lääkevalmistekomitean ohjeistuksen Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders vaatimukset avainkysymysten osalta.

- Pelkästään paikallisalkuiset kohtaukset (POS) tai paikallisalkuiset kohtaukset yhdessä toissijaisesti yleistyneiden kohtausten kanssa aikuisilla ja lapsilla
Kuuden kontrolloidun tutkimuksen tulokset osoittavat, että topiramaatista aikuisten adjuvanttihoitona on merkittävä hyötyä pelkästään paikallisalkuisten kohtausten tai yhdessä toissijaisten yleistyneiden kohtausten kanssa esiintyvien paikallisalkuisten kohtausten hallinnassa. Topiramaatin teho kohtausiheyden vähentämisessä oli yhdenmukainen kaikissa kuudessa tutkimuksessa suurella osalla tutkimuksiin osallistuneista potilaista.

Topiramaatin tehosta adjuvanttihoitona yleisesti käytetyn AED-lääkkeiden kanssa POS-käyttöaiheissa näyttäisi olevan sekä kliinisesti että tilastollisesti merkittävää näyttöä. Tätä tukee lisäksi tehon puutteesta johtuneiden hoidon keskeytysten pieni osuus. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että on perusteltua käyttää topiramaattia adjuvanttihoitona aikuisilla pelkästään paikallisalkuisiin kohtauksiin tai yhdessä toissijaisten yleistyneiden kohtausten kanssa esiintyviin paikallisalkuisiin kohtauksiin.

Näyttö topiramaatin tehosta adjuvanttihoitona pelkästään paikallisalkuisten kohtausten tai yhdessä toissijaisesti yleistyneiden kohtausten kanssa esiintyvien paikallisalkuisten kohtausten hoidossa lapsilla on saatu lumelääkekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta (YP). Vaikka tilastollista merkittävyyttä ei ole saavutettu tietyssä 2–5-vuotiaiden, 6–9-vuotiaiden, 10–15-vuotiaiden ja vähintään 16-vuotiaiden ikäryhmässä, kussakin ikäryhmässä yleisenä suuntauksena on numeerinen paremmuus lumelääkkeeseen verrattuna. Tulokset on esitetty koko kohortilta, ja ne osoittavat tilastollisesti merkittävää hoitovaikutusta koko lapsipotilasryhmässä. Tämän nähdään tukevan ehdotettua topiramaatin käyttöaihetta adjuvanttihoitona pelkästään paikallisalkuisten kohtausten tai yhdessä toissijaisesti yleistyneiden kohtausten kanssa esiintyvien paikallisalkuisten kohtausten hoidossa lapsilla.

- Adjuvanttihoito ensisijaisten yleistyneiden toonis-kloonisten (PGTC) kohtausten hoidossa aikuisilla ja lapsilla
Kahdessa tutkimuksessa (YTC ja YTC-E) tutkittiin topiramaatin tehoa adjuvanttihoitona ensisijaisten yleistyneiden toonis-kloonisten (PGTC) kohtausten hoidossa. Toinen tutkimuksista suoritettiin Yhdysvalloissa ja Costa Ricassa ja toinen Euroopassa. Amerikkalais-costaricalaisessa tutkimuksessa ja yhdistetyissä tutkimuksissa topiramaatin osoitettiin vähentävän PGTC-kohtausten määrää. Eurooppalaisen kokeen tulokset olivat epäselviä lähinnä odotettua suuremman lumelääkevasteen vuoksi. Myyntiluvan haltija perustelee tätä eroa toteamalla, että epätasapaino perustason kohtausmäärässä, kohtausten vakavuudessa ja ryhmien kesken tapahtuneiden valikoivien keskeytysten osuudessa on voinut myötävaikuttaa topiramaatin tehon aliarviointia. Tätä selitystä pidettiin järkevänä, ja topiramaatin ehdotetussa käyttöaiheessa aikuisten adjuvanttihoitona ensisijaisten yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoidossa voidaan katsoa saavan riittävästi tukea.

Näyttö, joka tukee käyttöä lasten PGTC-kohtausten hoitoon, on esitetty YTC- ja YTC-E-tutkimuksista. Myyntiluvan haltija toimitti molempien tutkimusten osalta tietojen analysoinnin ikäryhmittäin. Vaikka tilastollista merkittävyyttä ei ole saavutettu tietyssä 2–5-vuotiaiden, 6–9-vuotiaiden, 10–15-vuotiaiden ja vähintään 16-vuotiaiden ikäryhmässä, kussakin ikäryhmässä yleisenä suuntauksena on numeerinen paremmuus lumelääkkeeseen verrattuna.

ANCOVA-mallien tulokset osoittavat, ettei iällä ollut vaikutusta hoidon tehoon (p-arvo $\geq 0,20$) kaikissa kolmessa kohtaustyyppessä (POS, PGTS ja LGS). Ei ole kuitenkaan mitään fysiologista tai farmakologista syytä epäillä, että lääkkeen toimintamekanismi tai sairauden patofysiologia olisi 2-vuotiaalla lapsella erilainen kuin 10-vuotiaalla lapsella. Näin ollen on järkevää olettaa, että teho tietyssä käyttöaiheessa on osoitettu lapsilla yleisesti ja että tulokset voidaan yleistää alempaan ikärajaan. Tehosta on epäilemättä lapsiväestöä koskevaa tilastollisesti merkittävää näyttöä, joka tukee adjuvanttihoitoa käyttöaiheena lapsilla, joilla esiintyy POS-, PGTS- ja LGS-kohtaustyyppisiä. Nuorin kliinisissä kokeissa mukana ollut potilas oli 2-vuotias.

Näin ollen lääkevalmistekomitea tuki topiramaatin käyttöaihetta lisälääkkeenä aikuisten pelkästään paikallisalkuisten kohtausten tai yhdessä toissijaisten yleistyneiden kohtausten kanssa esiintyvien paikallisalkuisten kohtausten hoitoon tai ensisijaisten yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisilla ja lapsilla:

”Adjuvanttihoito aikuisilla ja vähintään 2-vuotialla lapsilla ja nuorilla, joilla on joko pelkästään paikallisalkuisia kohtauksia tai yhdessä toissijaisten yleistyneiden kohtausten kanssa esiintyviä paikallisalkuisia kohtauksia tai ensisijaisia yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia.”

Lennox-Gastautin oireyhtymään (LGS) liittyvät kohtaukset

Topiramaatin käyttöä lisälääkkeenä LGS:stä kärsivillä potilailla (aikuisilla ja lapsilla), joita hoidetaan enintään kahdella epilepsialääkkeellä (AED), tuki vain yksi, kontrolloitu, lyhyehkö tutkimus. Myyntiluvan haltijan perusteli tämän puutteen johtuvan rajallisesta määrästä tutkimushenkilöitä ja päteviä tutkimuskeskuksia, mitä pidettiin hyväksyttävänä. Tämän tutkimuksen tulokset vahvistivat paikallisalkuisista kohtauksista kärsiviä lapsia koskevan YP-tutkimuksen tuloksia.

Vaikka tilastollista merkitsevyyttä ei ole saavutettu tietyssä ikäryhmässä, kussakin ikäryhmässä yleisenä suuntauksena on numeerinen paremmuus lumelääkkeeseen verrattuna.

Näin ollen lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhdenmukaistetun käyttöaiheen Lennox-Gastautin oireyhtymään liittyvien kohtausten hoitoon. Yhdenmukaisuuden vuoksi sovittiin, että molemmat adjuvanttihoitoon käyttöaiheet yhdistetään seuraavasti:

”Adjuvanttihoito vähintään 2-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten hoitoon, joilla on joko pelkästään paikallisalkuisia kohtauksia tai yhdessä toissijaisten yleistyneiden kohtausten kanssa esiintyviä paikallisalkuisia kohtauksia tai ensisijaisia yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia, sekä Lennox-Gastautin oireyhtymään liittyvien kohtausten hoitoon.”

Migreenin ennaltaehkäisy

Aikuisilla vähintään 100 mg:n topiramaattiannosten osoitettiin vähentävän kuukausittaisia migreenikohtauksia lumelääkettä tehokkaammin. Nämä erot olivat tilastollisesti merkitseviä kahdessa neljästä tutkimuksesta. Tärkeimmät toissijaiset tulokset (hoitoon vastanneiden osuus, migreenikohtausten osuus, kohtauslääkkeiden määrä) osoittivat, että vaste on yhdenmukainen. 200 mg:n annos ei näyttänyt tarjoavan lisähyötyä. Yhdessä tutkimuksista (TOPMAT-MIGR-003), jossa topiramaattia verrattiin propranololiin, havaittiin samanlainen tehokkuusprofiili.

Näitä tuloksia voidaan pitää riittävinä tukemaan ehdotettua käyttöaihetta. Tätä käyttöaihetta tukevat Euroopan maiden neurologisten yhdistysten keskusjärjestö EFNS:n (European Federation of Neurological Societies) työryhmän (2006) suositukset, joissa topiramaatti katsotaan sopivaksi ensisijaiseksi ennaltaehkäiseväksi migreenilääkkeeksi kliinisistä kokeista saatujen tieteellisten todisteiden ja EFNS:n asiantuntijoiden yksimielisen kannan perusteella.

Joissakin maissa topiramaatti on hyväksytty toissijaiseksi ennaltaehkäiseväksi migreenilääkkeeksi. Myyntiluvan haltija vastusti tätä ehdotusta todeten, että kaikissa kokeissa ei edellytetty, että potilaille oli annettu tehotonta ennaltaehkäisevää migreenilääkettä. On totta, että kokeita ei ollut erityisesti suunniteltu vastustuskykyisille potilaille, vaikka on vain rajoitetusti tietoja siitä, millaiset potilaat, lopulta osallistuivat niihin (ensikertalaiset vai aiemmin hoidetut/vastustuskykyiset potilaat).

Käsiteltyään laajasti topiramaatin käyttöä migreenin ennaltaehkäisyyn lääkevalmistekomitea katsoi voivansa hyväksyä seuraavan tekstin:

”Topiramaatin käyttöaiheena on aikuisten migreenipäänsäryn ennaltaehkäisy edellyttäen, että ensin on huolellisesti arvioitu vaihtoehtoiset hoitomuodot. Topiramaattia ei ole tarkoitettu akuuttiin hoitoon.”

4.2 – Annostus

Yksilääkehoito lasten ja aikuisten epilepsiassa

Valmisteyhteenvedon osassa 4.2 (Annostus) topiramaatin annostusohjelma yksilääke- ja adjuvanttihoitohoidossa ovat yleisesti yhdenmukaisia kaikissa jäsenvaltioissa, vaikka ikäkohtaisia eroja käytössä onkin.

Lääkevalmistekomitea kannatti suositeltua 100–200 mg:n päivittäistä yksilääkehoitoannosta alustavana tavoiteannoksena ja 500 mg:n päivittäistä maksimiannosta aikuisten yksilääkehoidossa sekä alustavaa 100 mg:n päivittäistä tavoiteannosta vähintään 6-vuotiailla lapsilla kliinisestä vasteesta riippuen.

Adjuvanttihoito epilepsiaan lapsilla ja aikuisilla

- Pelkästään paikallisalkuiset kohtaukset tai yhdessä toissijaisten yleistyneiden kohtausten kanssa esiintyvät paikallisalkuiset kohtaukset aikuisilla ja lapsilla, ensisijaiset yleistyneet toonis-klooniset kohtaukset, tai
- Lennox-Gastautin oireyhtymään liittyvät kohtaukset

Lääkevalmistekomitea hyväksyi aikuisille tehokkaan 200–400 mg:n vuorokausiannoksen. Suurin viikoittainen lisäannos on muutettu 100 mg:n vuorokausiannoksen sijaan 50 mg:ksi päivässä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi aikuisten osalta seuraavan tekstin:

”Aikuiset

Hoito pitäisi aloittaa annoksella 25–50 mg yössä yhden viikon ajan. Pienempien alkuannosten käytöstä on ilmoitettu, mutta sitä ei ole tutkittu systemaattisesti. Myöhemmin annosta pitäisi lisätä viikon tai kahden viikon välein 25–50 mg päivässä, ja lääke pitäisi ottaa kahtena erillisenä annoksena. Joillekin potilaille päivittäinen kerta-annos saattaa olla riittävä.

Kliinisissä kokeissa 200 mg oli pienin tehokas annos adjuvanttihoitona. Tavallinen päiväannos on 200–400 mg jaettuna kahdeksi erilliseksi annokseksi.”

Lääkevalmistekomitea hyväksyi suositellun päivittäisen kokonaisannoksen noin 5–9 mg/kg/vrk kahtena erillisenä annoksena adjuvanttihoitossa vähintään 2-vuotiailla lapsilla.

Annossuositukset munuaisten toimintahäiriöistä kärsiville on ilmoitettu. Ikääntyneiden potilaiden osalta annostuksen säätämistä ei suositella, mikäli munuaisten toiminta on normaalia. Lisäksi on toimitettu tietoja annostuksesta maksan toimintahäiriöistä kärsivillä potilailla.

Migreenin ennaltaehkäisy

Lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotetun annostitrauksen 25 mg/vrk yhden viikon ajan, jota suurennetaan 25 mg viikoittain.

Lapsia ei ole tutkittu missään migreenitutkimuksissa, ja siksi mitään tehokkuus- tai turvallisuusväitteitä ei ole esitetty.

4.3 - Vasta-aiheet

Lääkevalmistekomitea ei pitänyt raskautta ja raskauden mahdollisuutta hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jos ei käytetä tehokkaita ehkäisymenetelmiä, hyväksyttävänä vasta-aiheina topiramaatin käytölle epilepsian hoidossa. Osaan 4.6 on sisällytetty asianmukaisia neuvoja hoidon riskeistä äideille ja sikiölle sekä epilepsian hoitamatta jättämisen riskeistä raskauden aikana (katso valmisteyhteenvedon osa 4.6).

Vasta-aihe topiramaatin käytölle migreenin ennaltaehkäisyyn raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät he käytä tehokkaita ehkäisymenetelmiä, on lisätty valmisteyhteenvedon osiin 4.3 ja 4.6.

4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mielialahäiriöt/masennus ja taipumus itsemurhaan, akuutti likinäköisyys ja toissijainen sulkukulmaglaukooma sekä aineenvaihdunnallinen asidoosi on sisällytetty riskinhallintasuunnitelmaan merkittävänä riskeinä. Lisäksi mukana on varoituksia siitä, että topiramaattia pitäisi käyttää varoen potilailla, joiden tila tai hoito on aineenvaihdunnallisen asidoosin riskitekijä, ja että potilaan aiemmat silmien toimintahäiriöt on otettava huomioon topiramaattihoidon yhteydessä.

On havaittu, että painon putoaminen on joillakin potilailla topiramaattihoidon olennainen piirre ja siksi mukana on varoitus, että pitkäaikaista topiramaattihoidoa saavat potilaat pitäisi punnita säännöllisesti ja että heitä pitäisi seurata painon jatkuvan putoamisen varalta.

Ei ole täysin selvitetty, voiko topiramaatti vaikuttaa luustoon (kuvatun aineenvaihdunnallisen asidoosin lisäksi) ja sen seurauksena kasvuun. Lapsia koskevien tietojen arviointi tehtäneen lähitulevaisuudessa, eikä tällä hetkellä näyttäisi olevan tarvetta lisätoimille.

Lisäksi lääkevalmistekomitea kannatti kaikkien sellaisten mainintojen poistamista tuotetiedoista, joissa viitataan eri topiramaattivalmisteiden keskinäiseen vaihdettavuuteen yksittäisillä potilailla.

4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

On esitetty tietoja, jotka tukevat ehdotettua tekstiä topiramaatin mahdollisista yhteisvaikutuksista suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja risperidonin kanssa. Kaikissa mitatuissa etinyyliestradiolin parametreissa (C_{max}, T_{max} ja AUC) näyttävät alenevan samanaikaisen topiramaatin antamisen yhteydessä epilepsiatutkimuksessa. Mukana on lääkevalmistekomitean kannattama asianmukainen varoitus siitä, että heikentyneen ehkäisytehon ja lisääntyneen välivuodon mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, jotka käyttävät suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita yhdessä Topamaxin kanssa.

Samanaikaisesti topiramaatin kanssa käytettävän risperidonin plasmapitoisuudessa ei näytä olevan mitään tilastollisesti merkitsevää eroa terveiden henkilöiden ja kaksisuuntaisesta mielialahäiriöistä kärsivien potilaiden välillä. Ehdotettu valmisteyhteenvedon teksti heijastaa havaittua ei-merkitsevää pitoisuuseroa, ja tekstissä päädytään asianmukaiseen johtopäätökseen, että yhteisvaikutuksella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitsevyyttä. Ottaen huomioon, että haittavaikutusten (samoin kuin tutkimuksen keskeyttämiseen johtavien haittavaikutusten) määrän havaitaan kasvavan, kun risperidonia ja topiramaattia annetaan samanaikaisesti, tekstin tätä osaa on hieman muutettu. Lääkevalmistekomitea katsoi tähän osaan ehdotetun sanamuodon hyväksyttäväksi.

Lisäksi tuotetietoihin sisällytettiin lausunto topiramaatin yhteisvaikutuksesta mäkikuisman kanssa.

4.6 – Raskaus ja imetys

Myyntiluvan haltija toimitti selonteon J&J PRD:n omasta lääketurvatoiminnan tietokannasta ja raskausrekistereistä saaduista tietokokoelmista, joissa tuotiin esille raskaana olevien naisten topiramaattihoidon aiheuttamat riskit sikiölle. Vaikka myyntiluvan haltijan toimittama kirjallisuuskatsaus viittaa siihen, että raskaana oleville naisille on mahdollisesti hyötyä migreenin ennaltaehkäisevästä hoidosta, on kohtuullista todeta, että suuri enemmistö migreenitapauksista paranee raskauden aikana, vaikka tutkimusten tarkoissa numerotiedoissa on vaihtelua. On suositeltavaa, että ennaltaehkäisevää migreenihoitoa tarvitsevat naiset käyttävät lääkettä, jolla ei ole osoitettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia kolmella eläinlajilla pieninä annoksina.

Tutkimukset, jotka osoittavat raskauden aikaisen korkean verenpaineen tai raskausmyrkytyksen esiintyvän yleisemmin migreenistä kärsivillä naisilla, eivät osoita kausaalista suhdetta migreenin ja raskausmyrkytyksen tai korkean verenpaineen välillä. Mikään tutkimus ei ole osoittanut, että hyvä migreenin hallinta ehkäisee raskauden aikaista korkeaa verenpainetta tai raskausmyrkytystä. Vastaavasti ei ole myöskään osoitettu yhteyttä migreenin ja iskeemisen aivoverenkiertohäiriön välillä. Tällä hetkellä ei ole mitään todisteita siitä, että migreenin ennaltaehkäisy raskauden aikana vähentää aivoverenkiertohäiriöiden riskiä.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että vasta-aihe topiramaatin käytölle migreenin ennaltaehkäisyyn raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokkaita ehkäisymenetelmiä, on perusteltu, koska topiramaatin on osoitettu olevan teratogeeninen kolmella eläinlajilla ja koska saatavilla on sellaisia vaihtoehtoisia akuutteja ja ennaltaehkäiseviä hoitomuotoja raskauden aikaiselle migreenille, joilla ei ole osoitettu olevan teratogeenisiä vaikutuksia kolmeen eläinlajiin.

Kun ihmisiä koskevia tietoja ei ole riittävästi, mutta riskistä on eläintutkimuksista saatuja todisteita, ja saatavilla on vaihtoehtoisia hoitomuotoja, vasta-aihe käytölle raskauden aikana on perusteltu. Kuten

lääkevalmistekomitea suosittelee, myyntiluvan haltija on sisällyttänyt tuotetietoihin vasta-aiheen topiramaatin käytölle migreenin ennaltaehkäisyyn raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokkaita ehkäisymenetelmiä.

5.3 – Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myyntiluvan haltija toimitti osana alkuperäistä hakemusta täydellisen ei-kliinisen paketin valmisteen rekisteröinnin tueksi. Mukana oli täydellinen toksikologisia lisääntymistutkimuksia sisältävä raporttipaketti. Myyntiluvan haltija ei ole toimittanut mitään uusia toksikologisia tietoja topiramaatin tueksi lukuun ottamatta nuorilla rotilla tehtyä oraalista toksilogiatutkimusta.

Alkio- ja sikiötutkimukset osoittavat selvästi topiramaatin teratogeenisen potentiaalin. Se, että tämä vaikutus oli toistettavissa ja että se on havaittu kolmella lajilla, sekä jyrsijöillä että muilla eläinlajeilla, viittaa mahdolliseen riskiin ihmisillä.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntomenettelyn aiheena oli valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen,

- myyntiluvan haltijoiden esittämä valmisteyhteenvedo, merkinnät ja pakkausseloste on arvioitu toimitettujen asiakirjojen ja komitean tieteellisen keskustelun perusteella,

lääkevalmistekomitea on suositellut muutosta Topamax-valmisteen ja sen muiden (kauppa)nimien (katso liite I) myyntilupiin. Valmisteen ja liitännäisnimien valmisteyhteenvedo, merkinnät ja pakkausseloste on esitetty liitteessä III.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Huom: tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste vastaa Euroopan komission päätöksentekohetkellä voimassa olevaa versiota

Euroopan komission päätöksen jälkeen jäsenmaiden toimivaltaiset viranomaiset, yhteistyössä viitemaan kanssa, päivittävät tuotetietoja tarpeen mukaan. Siten tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ei välttämättä vastaa ajan tasalla olevaa versiota.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 15 mg kapseli, kova
Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kapseli, kova
Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[täytetään kansallisesti]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kapseli, kova

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Yleistä

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

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

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

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

Topamax voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

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

Epilepsian monoterapia

Yleistä

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

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

Aikuiset

Annostus ja annostitus tapahtuu kliinisen vasteen perusteella. Annostitus 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 vuorokausiannoksia topiramaattia monoterapiana. Nämä annossuositukset koskevat kaikkia aikuispotilaita mukaan lukien iäkkäät potilaat, joilla ei ole munuaissairautta.

Lapset (6-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

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

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

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

Aikuiset

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

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

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

Lapset (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

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

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

Migreeni

Aikuiset

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

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

Lapset

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

Erityisiä potilasryhmiä koskevat Topamaxin yleiset annossuositukset

Munuaisten vajaatoiminta

Topiramaattia pitää käyttää varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ($\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$), koska heillä topiramaatin plasma- ja munuaispuhdistuma on heikentynyt. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, vakaan tilan saavuttaminen kullakin annoksella voi kestää pidempään.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Mielialahäiriöt/masennus

Mielialahäiriöiden ja masennuksen ilmaantuvuuden on havaittu lisääntyneen topiramaattihoidon aikana.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset

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

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

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

Munuaiskivitauti

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Oireyhtymää, johon kuuluvat akuutti myopia ja siihen liittyvä sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma, on raportoitu topiramaattihoidon saaneilla potilailla. Oireita voivat olla äkillinen näöntarkkuuden heikkeneminen ja/tai silmäkipu. Silmälöydöksiä voivat olla myopia, etukammion madaltuminen, silmän verettyys (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 näönmenetykset.

Topiramaattihoidon asianmukaisuutta potilaalle, jolla on aiemmin esiintynyt silmänsairauksia, 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 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.

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 Topamax-hoidon aikana.

Laktoosi-intoleranssi

Topamax sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Topamaxin vaikutus muihin epilepsialäkkeisiin

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

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

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

Muiden epilepsialäkkeiden vaikutus Topamaksiin

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

Samanaikaisesti annettu epilepsialäke	Epilepsialäkkeen pitoisuus	Topamaxin 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 Topamaxin kanssa. Havaitun muutoksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kun Topamax-hoito aloitetaan tai lopetetaan digoksiinihoidon aikana, on syytä kiinnittää tarkoin huomiota potilaan digoksiiniarvojen rutiiniluonteiseen seurantaan.

Keskushermostoa lamaavat aineet

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

Mäkikuisma (Hypericum perforatum)

Topiramaatin ja mäkikuismen 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 Topamax ei vaikuttanut tilastollisesti merkittävästi keskimääräiseen altistukseen (AUC) yhdistelmäehkäisytabletin (1 mg noretisteronia ja 35 mikrog etinyyliestradiolia) kummallekaan ainesosalle. Toisessa tutkimuksessa altistus etinyyliestradiolille väheni tilastollisesti merkittävästi. Topamax-annoksella 200 mg/vrk muutos oli 18 %, annoksella 400 mg/vrk 21 % ja annoksella 800 mg/vrk 30 %, kun Topamaxia annettiin lisälääkityksenä valproaattia käyttäville epilepsiapotilaille. Kummassakaan tutkimuksessa Topamax (annoksella 50–200 mg/vrk terveillä vapaaehtoisilla ja 200–800 mg/vrk epilepsiapotilailla) ei merkittävästi vaikuttanut altistukseen noretisteronille. Vaikka tutkimuksissa havaittiin annosriippuvainen väheneminen altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 200–800 mg/vrk (epilepsiapotilailla), ei merkittävää annosriippuvaista muutosta havaittu altistuksessa etinyyliestradiolille annosvälillä 50–200 mg/vrk (terveillä vapaaehtoisilla). Havaittujen muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Ehkäisytehon heikkenemisen ja läpäisyvuotojen lisääntymisen mahdollisuus pitäisi ottaa huomioon potilailla, jotka käyttävät suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta samanaikaisesti Topamaxin kanssa. Estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan mahdollisista kuukautisvuodossa tapahtuvista muutoksista. Ehkäisyteho voi heiketä vaikkei 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 suurenevina 100, 250 ja 400 mg:n vuorokausiannoksina risperidonin systeeminen altistus (annoksilla 1–6 mg/vrk) väheni (vakaan tilan AUC väheni 16 % annoksella 250 mg/vrk ja 33 % annoksella 400 mg/vrk). Koko vaikuttavan osuuden osalta erot AUC-arvoissa pelkän risperidoninlääkityksen ja risperidonin ja topiramaatin yhdistelmähoidon välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Koko vaikuttavan osuuden (risperidoni ja 9-hydroksirisperidoni) farmakokinetiikassa havaittiin hyvin vähäisiä muutoksia, ja 9-hydroksirisperidonin osalta ei havaittu muutoksia lainkaan. Risperidonin koko vaikuttavan osuuden tai topiramaatin systeemisessä altistuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Kun topiramaatti lisättiin aiemmin aloitettuun risperidonihoitoon (1–6 mg/vrk), haittavaikutuksia ilmoitettiin useammin (90 %:lla potilaista) kuin ennen topiramaatin (250–400 mg/vrk) annon aloittamista (54 %:lla potilaista). Kun topiramaatti lisättiin risperidonihoitoon, yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat uneliaisuus (27 % topiramaatin ja risperidonin yhdistelmällä ja 12 % pelkällä risperidonilla), tuntoharhat (22 % ja 0 %) ja pahoinvointi (18 % ja 9 %).

Hydroklooritiatsidi

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

Metformiini

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

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

Pioglitatsoni

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin topiramaatin ja pioglitatsonin vakaan tilan farmakokinetiikkaa, kun niitä annettiin yksin ja samanaikaisesti. Topiramaatti vähensi pioglitatsonialtistusta ($AUC_{\tau,ss}$) 15 %:lla mutta ei vaikuttanut pioglitatsonin keskimääräiseen huippupitoisuuteen ($C_{max,ss}$). Tämä löydös ei ole tilastollisesti merkitsevä. Lisäksi havaittiin, että aktiivisen hydroksimetaboliitin keskimääräinen huippupitoisuus ($C_{max,ss}$) laski 13 % ja altistus ($AUC_{\tau,ss}$) 16 %, ja aktiivisen ketometaboliitin keskimääräinen huippupitoisuus ($C_{max,ss}$) ja

altistus ($AUC_{\tau,ss}$) laskivat 60 %. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kun Topamax lisätään pioglitatsonihoitoon tai pioglitatsoni lisätään Topamax-hoitoon, potilaiden rutiiniluonteiseen seurantaan on syytä kiinnittää tarkoin huomiota, jotta heidän diabeteksensa saadaan pidetyksi asianmukaisesti hallinnassa.

Glibenklamidi

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

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

Muut yhteisvaikutukset

Munuaiskivitaudille altistavat lääkkeet

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

Valproaatti

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

Muut farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset

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

Yhteenveto muiden kliinisten farmakokineettisten lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimusten tuloksista

Samanaikainen lääkitys	Samanaikaisen lääkityksen pitoisuus^a	Topiramaatin pitoisuus^a
Amitriptyliini	↔ nortriptyliinimetaboliitin C_{max} ja AUC suurenevät 20 %	ET
Dihydroergotamiini (suun kautta ja ihon alle)	↔	↔

Haloperidoli	↔ pelkistyneen metaboliitin AUC suureni 31 %	ET
Propranololi	↔ 4-OH propranololin C _{max} suureni 17 % (50 mg topiramaattia 12 tunnin välein)	C _{max} suureni 9 % (40 mg propranololia 12 tunnin välein) ja 16 % (80 mg propranololia 12 tunnin välein, AUC suureni 9 % (40 mg propranololia 12 tunnin välein) ja 17 % (80 mg propranololia 12 tunnin välein)
Sumatriptaani (suun kautta ja ihon alle)	↔	ET
Pitsotifeeni	↔	↔
Diltiatseemi	Diltiatseemin AUC 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 Raskaus ja imetys

Topiramaatti oli teratogeeninen hiirillä, rotilla ja kaniineilla. Rotilla topiramaatti läpäisee istukan.

Ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia Topamaxin käytöstä raskaana oleville naisille.

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

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

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että topiramaatti erittyy rintamaitoon. Topiramaatin erittymistä ihmisen äidinmaitoon ei ole arvioitu kontrolloiduissa tutkimuksissa. Yksittäiset havainnot potilailla viittaavat siihen, että topiramaattia erittyy ihmisellä äidinmaitoon runsaasti. Koska monet lääkkeet erittyvät ihmisellä äidinmaitoon, on harkittava siirretäänkö imetyksen aloittamista vai keskeytetäänkö

topiramaattihoito/pidättäytytäänkö topiramaattihoidosta, ottaen huomioon lääkityksen tärkeys äidille (ks. kohta 4.4).

Epilepsia

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

Migreenin estohoito

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys $> 5\%$ ja suurempi kuin lumelääkkeellä ainakin yhdessä indikaatiossa topiramaatilla tehdyissä kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa) olivat 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.

Lapsipotilaat

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa lapsilla useammin kuin aikuisilla ilmoitettuja (\geq kaksinkertaisesti) haittavaikutuksia olivat ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun lisääntyminen, hyperkloreeminen asidoosi, hypokalemia, poikkeava käytös, aggressiivisuus, apatia,

nukahtamisvaikeus, itsemurha-ajatukset, keskittymishäiriöt, letargia, uni-valverytmin häiriö, heikkolaatuinen uni, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, sinusbradykardia, epänormaali olo ja kävelyhäiriö.

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

Taulukko 1: Topiramaatin haittavaikutukset

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

			makuaistin puute, dysgrafia, dysfasia, perifeerinen neuropatia, pyörtymisen ennakko-oireet, dystonia, formikaatio	
Silmät	Näön hämartyminen, kahtena näkeminen, näköhäiriöt	Näöntarkkuuden heikkeneminen, näkökentän puutos (skotooma), likitaittoisuus*, epänormaali tuntemus silmissä*, kuivat silmit, valonarkuus, luomikouristus, lisääntynyt kyynelnesteen eritys, valonvälhdysten näkeminen (fotopsia), mydriaasi, ikänekö	Toispuolinen sokeus, ohimenevä sokeus, glaukooma, akkomodaatiohä iriö, muuttunut näkösyvyyden aistimus, flimmeriskotoo ma, silmäluomen turvotus*, hämäräsokeus, heikkonäköisyy s	Ahdaskulma glaukooma*, makulopatia *, silmien liikehäiriö*
Kuulo ja tasapainoel in	Kiertohuimaus , tinnitus, korvakipu	Kuurous, toispuoleinen kuurous, neurosensorinen kuurous, korvavaiva, kuulonalenema		
Hengityseli met, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistu s, nenäverenvuot o, nenän tukkoisuus, nuha	Rasitushengenahd istus, liikaeritys nenän sivuonteloista, ääntöhäiriö (dysfonia)		
Ruoansulat uselimistö	Pahoinvoin ti, ripuli	Oksentelu, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia, vatsakipu, suun kuivuminen, mahavaivat, suun tuntoharha, gastriitti,	Haimatulehdus, ilmavaivat, refluksiesofagiitti, alavatsakipu, suun hypestesia, ienverenvuoto, vatsan pingottuminen, keskiylävatsan vaivat, vatsan arkuus,	

		epämiellyttävä tuntemus vatsassa	lisääntynyt syljeneritys, suukipu, pahanhajuinen hengitys, kielikipu	
Munuaiset ja virtsatie		Munuaiskivitauti, tiheävirtsaus, virtsaamiskipu	Virtsarakkovi, virtsan pidätyskyvyttömyys, verivirtsaus, pidätyskyvyttömyys, virtsaamispakko, munuaiskivikohtaus, munuaiskipu	Kivi virtsanjohtimessa, munuaistiehytteenäinen asidoosi*
Iho ja ihonalainen kudus		Hiustenlähtö, ihottuma, kutina	Hikoilukyvyttömyys, kasvojen hypestesia, nokkosihottuma, punoitus, yleistynyt kutina, makulaarinen ihottuma, ihon värinmuutos, allerginen ihottuma, kasvojen turvotus	Stevens-Johnson – oireyhtymä*, erythema multiforme*, poikkeava ihon haju, silmänypäryksen turvotus*, paikallinen nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, lihasnykäys, lihasten heikkous, lihaksiin ja luustoon liittyvä rintakipu	Nivelturvotus*, luurankolihasten jäykkyys, kylkikipu, lihasväsymys	Alaraajavaivat*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia, ruokahalun heikkeneminen	Metabolinen asidoosi, hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia	Hyperkloreemien asidoosi
Infektiot	Nenän ja nielun tulehdus*			
Verisuonisto			Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, punastelu, kuumat	Raynaud'n oireyhtymä

			aallot	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Kuume, voimattomuus, ärtyneisyys, kävelyhäiriö, epänormaali olo, huonovointisuus	Liikalämpöisyys, jano, flunssan kaltainen sairaus*, hitaus, ääreisosien kylmyys, juopumuksen tunne, hermostuneisuuden tunne	Kasvojen turvotus, kalsinoosi
Sosiaaliset olosuhteet			Oppimishäiriö	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Allerginen turvotus*, sidekalvon turvotus*
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö	
Psykkiset häiriöt	Masennus	Bradyfrenia, unettomuus, puheen tuottamisen häiriö, ahdistuneisuus, sekavuustila, orientoitumishäiriö, aggressiivisuus, mielialan muutos, agitaatio, mielialan vaihtelut, masentuneisuus, suuttumus, poikkeava käytös	Itsemurha-ajatukset, itsemurhayritys, aistiharha, psykoottinen häiriö, kuuloharha, näköharha, apatia, spontaanin puheen puute, unihäiriö, tunteiden latistuminen, sukuvietin heikkeneminen, levottomuus, kyynelehtiminen, puhehäiriö/änkyty s, euforinen mieliala, väinöharhaisuus, perseveraatio, paniikkikohtaus, itkuisuus, lukemishäiriö, nukahtamisvaikeus, tunneilmaisujen puuttuminen, poikkeavat ajatukset, sukupuolinen haluttomuus,	Mania, orgasmikyvyttömyys, paniikkihäiriö, seksuaalinen kiihottumisvaikeus, epätoivon tunne*, poikkeava orgasmi, hypomania, heikentynyt orgasmitunne

haluttomuus,
katkonainen
uni/keskiyön
tuntien
unettomuus,
häiriöherkkyys,
aamuyöunettomu
us,
paniikkireaktio,
kohonnut mieliala

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

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Topiramaattiyliannoksia on raportoitu. Oireita ja merkkejä olivat mm. kouristuskohtaukset, uneliaisuus, puhehäiriöt, näön hämärtyminen, kahtena näkeminen, ajattelukyvyyn 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 nieltä äskettäin, maha on tyhjennettävä välittömästi joko mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Lääkehiilen on osoitettu sitovan topiramaattia *in vitro*. Hoidon pitää käsittää asianmukaiset tukihoitotoimenpiteet ja potilaan hyvästä nestetasapainosta on huolehdittava. Hemodialyysin on osoitettu olevan tehokas keino poistaa topiramaattia elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Kalvopäällysteiset tabletit ja kovat kapselit ovat keskenään bioekvivalentteja.

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

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

Imeytyminen

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

Virtsan radioaktiivisuusmittausten mukaan 100 mg:n 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 sukupuolisdonnainen ja se on naisilla noin 50 % miesten vastaavasta. Tämän katsottiin johtuvan naispuolisten potilaiden suuremmasta rasvaprosentista eikä sillä ole kliinistä merkitystä.

Metabolia

Topiramaatti ei metaboloitu laajasti (vain noin 20-prosenttisesti) terveillä koehenkilöillä. Jos samanaikaisesti annetaan tunnetusti lääkkeitä metaboloivia entsyymejä 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 elimoituvat 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.

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

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

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

Topiramaatin plasman kokonaispuhdistuma vähenee 20–30 % vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

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

Lapsipotilaat (farmakokinetiikka 12 ikävuoteen saakka)

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kesto aika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Alu/alu läpipainopakkauksen kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alu/alu läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Alu/alu läpipainopakkauksen kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alu/alu läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Alu/alu läpipainopakkauksen kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alu/alu läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Alu/alu läpipainopakkauksen kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alu/alu läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
28 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
50 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
56 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
100 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
28 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
50 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
56 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
100 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
28 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
50 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
56 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
100 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Muovipurkki****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
28 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
50 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
56 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
100 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
28 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
50 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
56 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
100 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
28 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
50 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
56 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
100 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
28 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
50 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
56 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
100 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
28 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
50 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
56 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
60 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine
100 kalvopäällysteistä tablettia ja kuivausaine

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 15 mg kovat kapselit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
50 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
100 kovaa kapselia

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 15 mg kovat kapselit

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 15 mg kovat kapselit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
50 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
100 kovaa kapselia

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kovat kapselit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
50 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
100 kovaa kapselia

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kovat kapselit

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg kovat kapselit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
50 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
100 kovaa kapselia

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Muovipurkin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kovat kapselit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
50 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
100 kovaa kapselia

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kovat kapselit

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Muovipurkki****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Topamax ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 50 mg kovat kapselit
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
topiramaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

20 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
50 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
100 kovaa kapselia

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Topamax (topiramaatti) ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 25 mg, 50 mg, 100 mg ja 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Topamax (topiramaatti) ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 15 mg, 25 mg ja 50 mg kovat kapselit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

topiramaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Topamax on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Topamaxia
3. Miten Topamaxia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Topamaxia säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TOPAMAX ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Topamax kuuluu epilepsialäkkeiden ryhmään ja sitä käytetään

- yksinään epilepsia-kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille
- yhdessä muiden lääkkeiden kanssa epilepsia-kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille
- migreenin estohoitoon aikuisille.

2. ENNEN KUIN OTAT Topamaxia

Älä ota Topamaxia

- jos olet allerginen (yliherkkä) topiramaatille tai Topamaxin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- migreenin estohoitoon, jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta raskauden ehkäisy menetelmää (ks. lisätietoja kohtasta Raskaus ja imetys).

Jos et ole varma koskeeko edellä mainittu sinua, keskustele lääkärisi tai apteekin kanssa ennen kuin käytät Topamaxia.

Ole erityisen varovainen Topamaxin suhteen

Ennen Topamax-hoidon aloittamista keskustele lääkärisi kanssa,

- jos sinulla on munuaissairaus, erityisesti jos sinulla on munuaiskiviä tai saat munuaisdialyysihoitoa
- jos sinulla on aiemmin todettu veren ja elimistön nesteiden happamuuden poikkeavuus (aineenvaihdunnallinen kudoshappoisuus eli metabolinen asidoosi)
- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on silmänsairaus, erityisesti silmänpainetauti (glaukooma)
- jos sinulla on kasvuhäiriö

- jos noudatat runsaasti rasvoja sisältävää ruokavaliota (ketogeeninen ruokavaliio)

Jos et ole varma koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärisi tai apteekin kanssa ennen kuin käytät Topamaxia.

On tärkeää, ettet lopeta lääkettä keskustelematta asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Sinun on myös keskusteltava lääkärisi kanssa ennen kuin otat mitään muuta topiramaattia sisältävää lääkevalmistetta, vaikka se olisi annettu sinulle Topamaxin sijaan.

Painosi saattaa laskea, kun käytät Topamaxia, joten painoasi pitää tarkkailla tämän lääkehoidon aikana. Jos painosi laskee liikaa tai jos lapsen paino ei kehity odotetulla tavalla lääkehoidon aikana, ota yhteys lääkäriin.

Muutamilla epilepsialäkkeillä, kuten Topamaxia, käyttäneillä potilailla on esiintynyt itsetuhoisia tai itsemurha-ajatuksia. Jos sinulla ilmenee tällaisia ajatuksia milloin tahansa, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, vitamiineja ja rohdosvalmisteita. Topamaxilla ja eräillä muilla lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia. Joskus joidenkin muiden käyttämiesi lääkkeiden tai Topamaxin annosta voidaan joutua muuttamaan.

On erityisen tärkeää keskustella lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- muut lääkkeet, jotka heikentävät tai alentavat ajattelu- tai keskittymiskykyä tai lihaskoordinaatiota (esim. keskushermostoa lamaavat lääkkeet, kuten lihasrelaksantit ja rauhoittavat lääkkeet).
- ehkäisytabletit. Topamax voi heikentää ehkäisytablettien tehoa.

Kerro lääkäriillesi, jos kuukautisvuotosi muuttuu, kun käytät ehkäisytabletteja samanaikaisesti Topamaxin kanssa.

Pidä kirjaa käyttämistasi lääkkeistä. Näytä luettelo lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin aloitat uuden lääkkeen käytön.

Muita lääkkeitä, joiden käytöstä sinun pitää keskustella lääkärin ja apteekkihenkilökunnan kanssa, ovat esim. muut epilepsialäkkeet, risperidoni, litium, hydroklooritiatsidi, metformiini, pioglitatsoni, glibenklamidi, amitriptyliini, propranololi, diltiatseemi, venlafaksiini, flunaratsiini.

Jos et ole varma koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärisi tai apteekin kanssa ennen kuin käytät Topamaxia.

Topamaxin otto ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Topamaxin joko ruoan kanssa tai erikseen. Nauti runsaasti nestettä pitkin päivää munuais kivien muodostuksen välttämiseksi Topamax-hoidon aikana. Alkoholien käyttöä pitää välttää Topamax-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Keskustele lääkärisi kanssa ennen Topamaxin käyttöä, jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi, tai jos imetat. Lääkärisi arvioi voitko käyttää Topamaxia. Kuten muutkin epilepsialäkkeet, Topamaxin käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle. Varmista, että ymmärrät varmasti Topamaxin käyttöön epilepsian hoitoon raskauden aikana liittyvät vaarat ja hyödyt.

Älä käytä Topamaxia migreenin estohoitoon, jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää.

Topamaxin käytön aikana imettävien äitien tulee kertoa lääkärille mahdollisimman pian, jos lapsella ilmenee mitä tahansa tavallisesta poikkeavaa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Topamaxin käyttö saattaa aiheuttaa huimausta, väsymystä ja näköhaittoja. Älä aja tai käytä koneita ennen kuin olet keskustellut siitä lääkärisi kanssa.

Tärkeää tietoa Topamaxin sisältämistä aineista

[täytetään kansallisesti]

3. MITEN TOPAMAXIA OTETAAN

Ota Topamaxia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Käytä Topamaxia tarkasti lääkärin ohjeen mukaan. Lääkäri aloittaa hoidon yleensä pienellä annoksella Topamaxia ja lisää annostusta hitaasti, kunnes sinulle sopivin annos löytyy.
- Topamax-tabletit niellä kokonaisina. Vältä tablettien pureskelua, koska ne maistuvat kitkerälle.
- Topamax-kapselit voidaan niellä kokonaisina tai ne voidaan avata ja niiden sisältämät rakeet sirotella teelusikalliseen mitä tahansa pehmeää ruoka-ainetta, esimerkiksi omenasoseen, vaniljakastikkeen, jäätelön, puuron, vanukkaan tai jogurtin joukkoon. Juo nestettä välittömästi lääkkeen ottamisen jälkeen varmistuaksesi, että nielet ruokaan sekoitetun lääkevalmisteen kokonaan.
- Pidä kapselia pystyasennossa niin, että voit lukea siitä merkinnän "TOP"
- Kierrä varovasti irti kapselin läpinäkyvä osa. Tämä on hyvä tehdä sen pienen ruoka-ainemäärän yläpuolella, johon aiot sekoittaa kapselin sisältämät rakeet.
- Ripottele kapselin koko sisältö lusikalliseen pehmeää ruoka-ainetta ja varmista, että otettavaksi määrätty annos on kokonaisuudessaan ripoteltu ruoan päälle.
- Varmista, että nielet kaiken ruokaan sekoitetun lääkevalmisteen välittömästi. Vältä pureskelua. Nauti nestettä välittömästi ruokaan sekoitetun lääkevalmisteen ottamisen jälkeen.
- Älä koskaan säilytä ruokaan sekoitettua lääkevalmistettä myöhempään käyttöä varten.
- Voit ottaa Topamaxin ennen ateriala, aterian yhteydessä tai sen jälkeen. Juo päivittäin runsaasti nestettä ehkäistäksesi munuais kivien muodostumista Topamaxin käytön aikana.

Jos otat enemmän Topamaxia kuin sinun pitäisi

- Ota välittömästi yhteys lääkäriin. Vie lääkepakkaus mukana vastaanotolle.
- Sinulle voi ilmaantua seuraavia oireita: uneliaisuus tai väsymys, poikkeavat kehon liikkeet, vaikeudet seistä tai kävellä, alhaisesta verenpaineesta johtuva huimaus ja poikkeava sydämen syke tai kouristuskohtaus.

Voit saada liikaa Topamaxia, jos käytät samanaikaisesti muita lääkkeitä.

Jos unohdat ottaa Topamaxia

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun huomaat unohduksen. Jos kuitenkin seuraavan annoksen ottamisen ajankohta on lähellä, jätä unohtamasi annos väliin ja jatka tavanomaiseen tapaan. Jos unohdat kaksi tai useamman annoksen, ota yhteys lääkäriisi.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Topamaxia oton

Lääkkeen ottamista ei tule lopettaa muutoin kuin lääkärin määräyksestä, koska oireesi voivat palata. Jos lääkärisi päättää, että sinun tulisi lopettaa tämän lääkkeen käyttö, annostasi voidaan pienentää asteittain muutaman päivän kuluessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Topamax voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:
 hyvin yleiset (useammin kuin 1 käyttäjällä 10:stä esiintyvät)
 yleiset (1–10 käyttäjällä 100:sta esiintyvät)
 melko harvinaiset: (1–10 käyttäjällä 1 000:sta esiintyvät)
 harvinaiset (1–10 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvät)
 hyvin harvinaiset (harvemmin kuin 1 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvät)
 tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Hyvin yleiset haittavaikutukset:

- painon lasku
- pistely raajoissa
- raukeus tai uneliaisuus
- huimaus
- ripuli
- pahoinvointi
- nenän tukkoisuus ja kurkkukipu
- väsymys
- masentuneisuus.

Yleiset haittavaikutukset:

- mielialan tai käytöksen muutokset, esim. vihaisuus, hermostuneisuus, surullisuus
- painon nousu
- ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus
- veren punasolumäärän lasku
- ajatustoimintaan ja tarkkaavaisuuteen liittyvät muutokset, esim. sekavuus, keskittymis- tai muistivaikeudet, ajatustoiminnan hidastuminen
- puheen puuroutuminen
- kömpelyys tai vaikeus kävellä
- raajojen tahdosta riippumaton vapina
- tuntoaistin tai aistihavaintojen heikkeneminen
- silmien tahdosta riippumattomat liikkeet
- makuaistin vääristyminen
- näköhäiriöt, näön hämärtyminen, kahtena näkeminen
- korvien soiminen
- korvakipu

- hengenahdistus
- nenän verenvuoto
- oksentelu
- ummetus
- mahakipu
- ruoansulatushäiriöt
- suun kuivuminen
- pistelyä tai puutumista suussa
- munuaiskivet
- tiheä virtsaaminen
- virtsaamiskipu
- hiusten lähtö
- ihottuma ja/tai ihon kutina
- nivelkipu
- lihaskouristukset, lihasten nykiminen tai lihasheikkous
- rintakipu
- kuume
- voimattomuus
- yleinen huonovointisuus
- allerginen reaktio.

Melko harvinaiset haittavaikutukset:

- virtsakivet
- poikkeavuudet veriarvoissa, esim. veren valkosolun määrän lasku, verihiutalemäärän lasku tai eosinofiilimäärän nousu
- sydämentykytys tai sydämen hidastuminen
- kaulan, kainalon tai nivusten rauhasen turvotus
- kouristuskohtausten lisääntyminen
- kielelliset kommunikaatiovaikeudet
- kuolaaminen
- levottomuus tai henkisen ja fyysisen toiminnan kiihtyminen
- tajuttomuus
- pyörtyminen
- liikkeen hidastuminen tai väheneminen
- unihäiriöt tai unen laadun heikkeneminen
- hajuainheikkinen tai vääristyminen
- vaikeudet käsikirjoittamisessa
- ihonalaisten liikkeen aistiminen
- silmäoireet, esim. silmien kuivuminen, valoherkkyys, tahdosta riippumaton nykiminen, kyynelvuoto ja näkökyvyn heikkeneminen
- kuuloainheikkinen tai kuurous
- äänen käheys
- haimatulehdus
- ilmavaivat
- närästys
- suun tuntoaistin heikkeneminen
- ienverenvuoto
- vatsan turvotuksen tunne tai turpoaminen
- kipu tai polttava tunne suussa
- pahanhajuinen hengitys
- virtsankarkailu ja/tai ulosteen pidätyskyvyttömyys
- virtsaamispakko
- munuaiskivien aiheuttama kipu munuaisten ja/tai virtsarakon alueella
- **hienerityksen heikkeneminen tai loppuminen**

- ihon värjäytyminen
- paikallinen ihon turvotus
- kasvojen turvotus
- nivelten turvotus
- luurankolihassten jäykkyys
- veren happoisuuden **lisääntyminen**
- veren kaliumtason lasku
- ruokahalun lisääntyminen
- lisääntynyt jano ja poikkeavan suurien nestemäärien nauttiminen
- alhainen verenpaine tai verenpaineen lasku seisomaan noustaessa
- kuumat aallot
- flunssankaltainen sairaus
- raajojen (esim. käsien tai kasvojen) kylmyys
- oppimishäiriöt
- seksuaaliset toimintahäiriöt (erektiovaikeus, sukuvietin heikkeneminen)
- aistiharhat
- kielellisen kommunikaation väheneminen.

Harvinaiset häiritsevät vaikutukset:

- ihon poikkeavan voimakas herkkyys
- hajuaistin heikkeneminen
- **glaukooma, joka johtuu tukkeuman aiheuttamasta nesteen kertymisestä silmään, mikä aiheuttaa silmänpaineen suurenemista, kipua ja näkökyvyn heikkenemistä**
- munuaisperäinen asidoosi (kudoshappoisuus)
- vaikeat ihoreaktiot, esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen ihosairaus, jossa ihon ylin kerros irrottautuu alemmasta ihokerroksesta), erythema multiforme (punaläiskäinen ihottuma, joka voi olla rakkulainen)
- haju
- silmiä ympäröivän kudoksen turvotus
- Raynaudin oireyhtymä. Sormien, varpaiden ja korvien verisuoniin kohdistuva häiriö, joka aiheuttaa kipua ja kylmäherkkyttä
- pehmytkudosten kalkkiutumiset (kalsinoosi).

Häiritsevät vaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei voitu arvioida:

- makulopatia, eli verkkokalvon keltatäplän sairaus (keltatäplä on silmän verkkokalvon kohta, jossa on paras näköteräisyys)
- silmän sidekalvon turvotus
- toksinen pidermaalinen nekrolyysi, joka on Stevens-Johnsonin oireyhtymän vaikeampi muoto (ks. Melko harvinaiset häiritsevät vaikutukset)

Jos havaitset sellaisia häiritsevät vaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi häiritsevät vaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. TOPAMAXIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Topamaxia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA TIETOA

Mitä Topamax sisältää

Vaikuttava aine on topiramaatti.

- Yksi Topamax kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25, 50, 100, 200 mg topiramaattia.
- Yksi Topamax kova kapseli sisältää 15, 25 50 mg topiramaattia.

Topamaxin muut aineet on lueteltu seuraavassa.

[täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[täytetään kansallisesti]