



PRODUKTRESUMÉ

for

Topimax, filmovertrukne tabletter

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

0. D.SP.NR.
09285

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Topimax

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En tablet indeholder 25 mg topiramat.
En tablet indeholder 50 mg topiramat.
En tablet indeholder 100 mg topiramat.
En tablet indeholder 200 mg topiramat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Indeholder også lactosemonohydrat.
En 25 mg tablet indeholder 30,85 mg lactosemonohydrat.
En 50 mg tablet indeholder 61,70 mg lactosemonohydrat.
En 100 mg tablet indeholder 123,40 mg lactosemonohydrat.
En 200 mg tablet indeholder 43,50 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter

25 mg: Hvide runde tabletter, 6 mm i diameter, "TOP" på den ene side, "25" på den anden side.
50 mg: Lysegule runde tabletter, 7 mm i diameter, "TOP" på den ene side, "50" på den anden side.
100 mg: Gule runde tabletter, 9 mm i diameter, "TOP" på den ene side, "100" på den anden side.

200 mg: Laksefarvede runde tabletter, 10 mm i diameter, ”TOP” på den ene side, ”200” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Monoterapi hos voksne, unge og børn over 6 år med partielle epileptiske anfald, med eller uden sekundære generaliserede anfald, og primære generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Adjuverende behandling af børn (fra 2 år), unge og voksne med partielle epileptiske anfald, med eller uden sekundære generaliserede anfald eller primære generaliserede tonisk-kloniske anfald, og til behandling af anfald i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom.

Topiramate er indiceret til forebyggelse af migræne hos voksne efter omhyggelig evaluering af alternative behandlingsmuligheder. Topiramate er ikke indiceret til akut behandling.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Det anbefales at opstarte behandlingen med lave doser for derefter at titrere til optimal dosis. Dosistitrering bør foretages under hensyntagen til klinisk effekt.

Det er ikke nødvendigt at monitorere plasmakoncentrationen af topiramate for at optimere behandlingen med Topimax. I sjældne tilfælde, hvor Topimax administreres som tillægsbehandling til phenytoin, kan det være nødvendigt at justere dosis af phenytoin for at opnå optimal klinisk effekt. Addering eller seponering af phenytoin eller carbamazepin ved adjuverende behandling med Topimax kan nødvendiggøre en justering af topiramatedosis.

Hos patienter med eller uden anamnese med krampeanfald eller epilepsi bør antiepileptisk medicin inklusive topiramate gradvist seponeres for at minimere risikoen for anfald eller øget frekvens af anfald. I kliniske studier nedtrappedes døgndosis med 50-100 mg om ugen hos voksne med epilepsi og med 25-50 mg om ugen hos voksne, der behandles med topiramate i doser op til 100 mg/døgn ved migræneprofylakse. I kliniske studier med børn blev topiramate seponeret gradvist over 2-8 uger.

Monoterapi ved epilepsi

Generelt

Når samtidigt administrerede antiepileptika seponeres med henblik på monoterapi med topiramate, bør der tages hensyn til den mulige virkning, dette kan have på anfaldskontrollen. Medmindre øjeblikkelig seponering af samtidigt administrerede antiepileptika af sikkerhedshensyn er påkrævet, anbefales en gradvis nedtrapning. Dosis af samtidigt administrerede antiepileptika bør nedtrappes med ca. en tredjedel hver anden uge.

Når enzyminducerende lægemidler seponeres, vil plasmakoncentrationen af topiramate stige, og nedsættelse af topiramatedosis kan være nødvendig.

Voksne

Dosis og titrering bør justeres efter det kliniske respons. Initialdosis bør være 25 mg om aftenen i 1 uge. Dosis bør herefter øges hver eller hver anden uge med 25 eller 50 mg/døgn fordelt på 2 doser. Hvis patienten ikke tåler titreringsregimet, kan en mindre dosisforøgelse eller længere intervaller mellem dosisøgning anvendes.

Den anbefalede initiale måldosis ved monoterapi hos voksne er 100-200 mg/døgn fordelt på 2 doser. Den maksimalt anbefalede daglige dosis er 500 mg fordelt på 2 doser. Visse patienter med svært behandlelige (refraktære) former for epilepsi har tolereret doser på 1000 mg/døgn ved topiramatmonoterapi. Disse doseringsanbefalinger gælder for alle voksne, inklusive ældre uden nyresygdomme.

Pædiatrisk population (børn over 6 år)

Dosis og titreringshastighed i børn bør justeres ud fra den kliniske effekt. Behandling af børn over 6 år bør initieres med 0,5-1 mg/kg til natten i en uge. Dosis bør herefter øges hver eller hver anden uge med 0,5-1 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Såfremt barnet ikke tåler titreringsregimet, kan en mindre dosisforøgelse eller længere intervaller mellem øgning af dosis anvendes.

Den anbefalede initiale måldosis ved monoterapi hos børn er 100 mg/døgn afhængigt af klinisk effekt, (det svarer til omkring 2,0 mg/kg/døgn for børn i alderen 6-16 år).

Adjuverende behandling ved epilepsi (med partielle epileptiske anfald med eller uden sekundære generaliserede anfald, primære generaliserede tonisk-kloniske anfald eller anfald i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom)

Voksne

Initialt 25-50 mg om aftenen i en uge. Brug af lavere initialdoser er rapporteret, men er ikke systematisk undersøgt. Dosis kan herefter øges hver eller hver anden uge med 25-50 mg/døgn fordelt på 2 doser. Nogle patienter kan opnå god anfaldskontrol med dosering 1 gang i døgn.

Den mindste effektive dosis, der er set i kliniske studier ved adjuverende behandling, er 200 mg. Den normale døgndosis er 200-400 mg fordelt på 2 doser.

Ovenstående doseringsvejledning gælder alle voksne, inklusive ældre uden nyresygdomme (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (børn over 2 år)

Den anbefalede daglige topiramatdosis ved adjuverende behandling er ca. 5-9 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Titreringen bør begynde med 25 mg/døgn eller derunder (1-3 mg/kg/døgn) til natten i den første uge. Dosis bør derefter øges hver eller hver anden uge med en stigning på 1-3 mg/kg/døgn (fordelt på 2 doser) for at opnå det optimale kliniske respons.

Doser på op til 30 mg/kg/døgn er blevet undersøgt og blev generelt godt tolereret.

Migræne

Voksne

Den anbefalede døgndosis topiramate til migræneprofylakse er 100 mg/døgn fordelt på 2 doser. Titration bør initieres med 25 mg til natten i en uge. Dosis bør derefter øges med 25 mg/døgn med en uges interval. Hvis patienten ikke kan tåle denne titration, kan intervallerne mellem dosisøgningerne øges.

Nogle patienter kan have gavnlig effekt med 50 mg/døgn. Patienter har fået en total daglig dosis på op til 200 mg. Denne dosis kan være en fordel hos nogle patienter, ikke desto mindre anbefales det at udvise forsigtighed på grund af den øgede forekomst af bivirkninger.

Pædiatrisk population

Topimax (topiramate) bør ikke anvendes til forebyggelse af migræne hos børn pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Generelle doseringsanbefalinger for Topimax i særlige patient populationer

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 70 ml/min) bør topiramate administreres med forsigtighed, da plasma- og renal clearance af topiramate er nedsat. Personer med kendt nedsat nyrefunktion kan kræve længere tid for at nå steady-state efter hver dosis. Det anbefales at give halvdelen af den sædvanlige initial- og vedligeholdelsesdosis (se pkt. 5.2).

Patienter med nyresvigt i slutstadiet bør på dialyседagene have dosis suppleret med en dosis svarende til ca. halvdelen af den daglige dosis, da topiramate elimineres fra plasma under hæmodialyse. Den supplerende dosis bør fordeles på doser, der gives henholdsvis, når dialysen påbegyndes, og når den afsluttes. Den supplerende dosis kan variere afhængigt af det anvendte dialyseudstyr (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat til alvorligt nedsat leverfunktion bør topiramate administreres med forsigtighed, da clearance af topiramate er nedsat.

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering for ældre patienter, hvis de har normal nyrefunktion.

Piger og kvinder i den fertile alder

Behandling med topiramate skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af epilepsi eller migræne.

Alternative behandlingsmuligheder skal overvejes til piger og kvinder i den fertile alder. Behovet for behandling med topiramate hos disse populationer skal revideres mindst en gang om året (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.6).

Administration

Topimax findes som filmovertrukne tabletter og som hårde kapsler til oral administration. Det anbefales ikke at dele filmovertrukne tabletter. Den hårde kapsel er fremstillet til patienter, der ikke kan synke hele tabletter, f.eks. børn og ældre.

Topimax kan tages uafhængigt af måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Migræneprofylakse:

- under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- til kvinder i den fertile alder, der ikke bruger en meget effektiv form for kontraception (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).

Epilepsi:

- under graviditet, medmindre der ikke findes et hensigtsmæssigt behandlingsalternativ (se pkt. 4.4 og 4.6).
- til kvinder i den fertile alder, der ikke bruger en meget effektiv form for kontraception. Den eneste undtagelse er en kvinde, for hvem der ikke findes et hensigtsmæssigt alternativ, men som planlægger en graviditet og er fuldt informeret om de risici, der er forbundet med at tage topiramamat under graviditet (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I situationer, hvor topiramamat af medicinske grunde skal seponeres hurtigt, anbefales passende monitorering (se pkt. 4.2).

Som for andre antiepileptika kan nogle patienter opleve en øget anfaldsfrekvens eller start af nye typer af anfald ved brug af topiramamat. Disse fænomener kan være en konsekvens af overdosis, nedsat plasmakoncentration af andre antiepileptika brugt samtidig, progression af sygdommen eller en paradokseffekt.

Tilstrækkelig hydrering er meget vigtig ved topiramamatbehandling. Dette kan reducere risikoen for nefrolitiasis (se nedenfor). Rigelig væskeindtagelse før og under aktiviteter såsom motion og udsættelse for varme temperaturer kan nedsætte risikoen for varmerelaterede bivirkninger (se pkt. 4.8).

Svangerskabsforebyggende program

Topiramamat kan forårsage alvorlige medfødte misdannelser og væksthæmning hos fosteret, hvis det administreres til en gravid kvinde.

Visse data indikerer en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn, der eksponeres for topiramamat *in utero*, mens andre data ikke indikerer denne øgede risiko (se pkt. 4.6).

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest, før behandling med topiramamat påbegyndes.

Patienten skal være fuldt informeret og forstå de risici, der er forbundet med brugen af topiramat under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6). Dette omfatter nødvendigheden af en specialtkonsultation, hvis kvinden planlægger at blive gravid, med henblik på at drøfte et skift til et behandlingsalternativ, før hun stopper med at bruge kontrception, og af hurtig kontakt med en specialist, hvis hun bliver gravid eller tror, at hun kan være gravid.

Piger

Den ordinerende læge skal sikre, at forældre/omsorgspersoner til piger, der bruger topiramat, forstår nødvendigheden af at kontakte en specialist, når barnet oplever menarche. På det tidspunkt skal patienten og forældrene/omsorgspersonerne have omfattende information om de risici, der er forbundet med eksponering for topiramat *in utero*, og om nødvendigheden af at anvende en meget effektiv form for kontrception, så snart det bliver relevant. Behovet for fortsat topiramatbehandling skal revideres, og alternative behandlingsmuligheder skal ligeledes overvejes.

Der findes uddannelsesmateriale om disse foranstaltninger til sundhedspersoner og patienter (eller forældre/omsorgspersoner). Patientvejledningen skal udleveres til alle kvinder i den fertile alder, der bruger topiramat, og til forældre/omsorgspersoner til piger. Der medfølger et patientkort i pakningen med Topimax.

Oligohydrose

Oligohydrose (nedsat svedtendens) er rapporteret i forbindelse med brug af topiramat. Nedsat svedtendens og hypertermi (øget legemstemperatur) kan især forekomme hos mindre børn, der udsættes for høj omgivelsestemperatur.

Humørsvingninger/depression

En øget forekomst af humørsvingninger og depressioner er observeret ved behandling med topiramat.

Selv mord/selv mordstanker

Selv mordstanker og suicidal adfærd er rapporteret hos patienter ved flere forskellige indikationer, der var i behandling med antiepileptisk medicin. En meta-analyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har vist en svagt øget risiko for selv mordstanker og suicidal opførsel. Mekanismen bag dette er ikke kendt, og tilgængelige data udelukker ikke en øget risiko ved brug af topiramat.

I dobbeltblindede kliniske studier forekom selvmordsrelaterede events (SREs) (selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord) med en frekvens på 0,5 % hos topiramatbehandlede patienter (46 ud af 8.652 behandlede patienter), hvilket er en næsten 3 gange højere frekvens end hos dem, der blev behandlet med placebo (0,2 %; 8 ud af 4.045 behandlede patienter).

Patienter skal derfor monitoreres for tegn på selv mordstanker og suicidal opførsel og passende behandling overvejes. Patienter (og deres støttepersoner) bør instrueres i at søge medicinsk bistand, hvis tegn på selv mordstanker og suicidal adfærd opstår.

Alvorlige hudreaktioner

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)) hos patienter, der fik topiramate (se pkt. 4.8). Patienter bør informeres om tegnene og symptomerne på alvorlige hudreaktioner. Hvis der er mistanke om SJS eller TEN, bør Topimax seponeres.

Nefrolitiasis

Nogle patienter, specielt de der er prædisponerede for nefrolitiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og associerede symptomer som nyrekolik, nyresmerter eller flanksmerter.

Risikofaktorer for nefrolitiasis omfatter tidligere stendannelse, en familieanamnese med nefrolitiasis og hyperkalciuri (se nedenfor – Metabolisk acidose og følgesygdomme). Ingen af disse risikofaktorer kan dog på pålidelig vis forudsige stendannelse under topiramate-behandling. Ydermere kan patienter, der er i behandling med andre lægemidler, som disponerer til nefrolitiasis, have en øget risiko.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 70 ml/min) bør topiramate administreres med forsigtighed, da plasma- og renal clearance af topiramate er nedsat. For specifikke doseringsanbefalinger hos patienter med nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.2.

Nedsat leverfunktion

Ved nedsat leverfunktion bør topiramate administreres med forsigtighed, da udskillelsen af topiramate kan være nedsat.

Akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom-syndrom

Et symptom bestående af akut myopi associeret med sekundært snærvinklet glaukom er blevet rapporteret hos patienter i behandling med topiramate. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse og/eller okulære smerter. Oftalmologiske fund kan omfatte nogle eller alle af følgende: myopi, mydriasis, affladiget forkammer, okulær hyperæmi (rødme), choroidalløsning, løsning af det retinale pigmentepitel, striber på macula og forøget intraokulært tryk. Dette syndrom kan være associeret med supraciliær effusion, og kan resultere i anterior forskydning af linsen og iris med sekundært snærvinklet glaukom. Symptomerne opstår typisk i løbet af første måned efter behandlingsstart. I modsætning til primært snærvinklet glaukom, der er usædvanligt under 40-års alderen, har sekundært akut snærvinklet glaukom i forbindelse med topiramate været rapporteret hos både børn og voksne. Behandling indbefatter seponering af topiramate så hurtigt som muligt efter den behandlende læges vurdering og tiltag for at reducere det intraokulære tryk. Disse tiltag nedsætter generelt det intraokulære tryk.

Forhøjet intraokulært tryk af enhver art kan, hvis ubehandlet, medføre alvorlige sequelae, herunder permanent synstab.

Det skal vurderes, om patienter med øjenlidelser i anamnesen bør behandles med topiramate.

Synsfeltdefekter

Der er blevet rapporteret om synsfeltdefekter hos patienter, der får topiramat, uafhængigt af forhøjet intraokulært tryk. I kliniske studier var de fleste af disse hændelser reversible efter seponering af topiramat. Hvis der forekommer synsfeltdefekter på noget tidspunkt under behandling med topiramat, skal det overvejes at seponere behandling med lægemidlet.

Metabolisk acidose og følgesygdomme

Hyperkloræmisk, non-anion gap metabolisk acidose (serum-hydrogencarbonat under det normale referenceinterval i fravær af respiratorisk acidose) er associeret med topiramatbehandling og skyldes topiramats hæmmende effekt på renal kultsyreanhydrase. Normalt opstår faldet i hydrogencarbonat tidligt i behandlingen, men kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. Det er sædvanligvis mildt til moderat (gennemsnitligt fald på 4 mmol/l ved doser på 100 mg/døgn eller derover hos voksne og på ca. 6 mg/kg/døgn hos børn). I sjældne tilfælde er set fald til værdier under 10 mmol/l. Tilstande eller behandlinger, der disponerer for acidose (som nyresygdom, alvorlige respiratoriske tilstande, status epilepticus, diarré, operation, ketogen diæt eller visse lægemidler) kan virke additivt til topiramats nedsættelse af hydrogencarbonatkonzentrationen.

Kronisk, ubehandlet metabolisk acidose øger risikoen for nefrolitiasis og nefrocalcinose og kan potentielt føre til osteopeni (se ovenfor – Nefrolitiasis).

Kronisk metabolisk acidose hos børn kan reducere væksthastigheden.

Effekten af topiramat på knoglerelaterede følgesygdomme er ikke systematisk undersøgt hos voksne. Et etårigt, åbent studie med pædiatriske patienter i alderen 6 til 15 år er gennemført (se pkt. 5.1).

Afhængig af den tilgrundliggende sygdom anbefales passende evaluering (inklusive serum-hydrogencarbonatniveau) ved topiramatbehandling. Det anbefales at bestemme bicarbonat i serum i tilfælde af symptomer (f.eks. Kussmauls respirationstype, anoreksi, kvalme, opkastning, overdreven træthed, takykardi eller arytm), som kan indikere metabolisk acidose. Ved vedvarende metabolisk acidose bør dosisreduktion eller seponering af topiramat overvejes (brug dosisnedtrapning).

Topiramat skal gives med forsigtighed til patienter med tilstande eller behandlinger, der repræsenterer en risikofaktor for metabolisk acidose.

Svækkelse af den kognitive funktion

Kognitiv svækkelse ved epilepsi har flere årsager og kan skyldes den tilgrundliggende ætiologi, epilepsien eller behandlingen af epilepsi. I litteraturen er der rapporteret nedsat kognitiv funktion hos voksne i behandling med topiramat, og dette indebærer et behov for at reducere dosis eller seponere behandlingen. Antallet af studier af kognitiv påvirkning hos børn i behandling med topiramat er dog utilstrækkeligt, og der er behov for at belyse lægemidlets påvirkning af den kognitive funktion yderligere.

Hyperammoniæmi og encefalopati

Hyperammoniæmi med eller uden encefalopati har været rapporteret i forbindelse med behandling med topiramat (se pkt. 4.8). Risikoen for hyperammoniæmi med topiramat synes

at være dosisrelateret. Hyperammoniami rapporteres hyppigere, når topiramate bruges samtidigt med valproat (se pkt. 4.5).

Hos patienter, som oplever uforklaret letargi eller ændringer i mental status i forbindelse med topiramate som monoterapi eller adjuverende behandling, anbefales det at overveje hyperammoniamisk encefalopati og måling af ammoniakkoncentrationen.

Kostsupplement

Nogle patienter kan opleve vægttab, mens de er i behandling med topiramate. Det anbefales, at patienter i topiramatebehandling kontrolleres for vægttab. Det kan være nødvendigt at give kosttilskud eller øge kostindtaget, hvis patienten taber sig under behandlingen med topiramate.

Lactoseintolerans

Topimax tabletter indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium, og er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Effekt af Topimax på andre antiepileptika

Tillæg af Topimax til andre antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, valproat, phenobarbital, primidon) har ingen effekt på steady-state plasmakoncentrationer af disse undtagen i særlige tilfælde, hvor tillæg af Topimax til phenytoin kan resultere i en øget plasmakoncentration af phenytoin. Dette kan muligvis skyldes hæmning af en specifik enzympolymorf isoform (CYP2C19). Som en konsekvens heraf bør alle patienter i phenytoinbehandling, der udviser kliniske symptomer på toksicitet, have monitoreret phenytoinniveauet.

Et farmakokinetisk interaktionsstudie med epilepsipatienter indikerede, at tillæg af topiramate i doser på 100-400 mg/døgn til lamotrigin ikke havde nogen effekt på steady-state plasmakoncentrationen af lamotrigin. Desuden var der ikke nogen ændring i steady-state plasmakoncentrationen af topiramate under og efter seponering af lamotriginbehandlingen (gennemsnitlig døgndosis 327 mg).

Topiramate inhiberer enzymet CYP2C19 og kan interferere med andre stoffer, der bliver metaboliseret via dette enzym (f.eks. diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).

Effekt af andre antiepileptika på Topimax

Phenytoin, og carbamazepin reducerer plasmakoncentrationen af topiramate. Tillæg eller seponering af phenytoin eller carbamazepin til Topimaxbehandling kan kræve en justering af Topimaxdosis. Dette bør gøres ved titrering til klinisk effekt.

Tillæg eller seponering af valproat giver ikke nogen klinisk relevant ændring i plasmakoncentrationen af Topimax, og dosisjustering af Topimax er derfor ikke nødvendig.

Resultaterne af disse interaktioner er opsummeret nedenfor:

Samtidigt administreret antiepileptikum	Koncentration af antiepileptikum	Topimax-koncentration
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproat	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ = Ingen effekt på plasmakoncentrationen ($\leq 15\%$ ændring)

** = Plasmakoncentrationen øges hos nogle patienter

↓ = Plasmakoncentrationen falder

NS = Ikke undersøgt

Interaktioner med andre lægemidler

Digoxin

I et enkelt dosisstudie faldt arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) med 12 % ved samtidig administration af topiramet. Den kliniske relevans af denne observation er ikke klarlagt. Når topiramet tillægges eller seponeres fra en patient i digoxinbehandling, bør der derfor være en skærpet opmærksomhed på den rutinemæssige monitorering af serumdigoxin.

CNS-supprimerende stoffer

Samtidig indtagelse af Topimax og alkohol eller andre CNS-supprimerende lægemidler (CNS = centralnervesystemet) er ikke blevet evalueret i kliniske studier. Det anbefales, at Topimax ikke anvendes sammen med alkohol eller andre CNS-supprimerende lægemidler.

*Perikon (*Hypericum perforatum*)*

Ved samtidig administration af topiramet og perikon kan der være en risiko for nedsatte plasmakoncentrationer resulterende i nedsat effekt. Denne potentielle interaktion er ikke blevet evalueret i kliniske studier.

Systemiske hormonelle kontrceptiva

I et farmakokinetisk interaktionsstudie med raske frivillige, som samtidig fik oral kontraktion (kombinationsprodukt) med 1 mg norethisteron (NET) og 35 µg ethinylestradiol (EE) og Topimax i doser på 50-200 mg/døgn (som eneste andet lægemiddel), blev der ikke observeret statistisk signifikante ændringer i AUC for norethisteron eller ethinylestradiol. I et andet studie var AUC for EE statistisk signifikant nedsat ved doser på 200, 400 og 800 mg topiramet daglig (hhv. 18 %, 21 % og 30 %), når det blev givet som adjuverende behandling til epilepsipatienter, der samtidig fik valproat. Begge studier med Topimax (50-200 mg/døgn hos raske forsøgspersoner og 200-800 mg/døgn hos epilepsipatienter) viste ingen signifikant påvirkning af NET. Selvom der sås et dosisafhængigt fald i EE for doser mellem 200-800 mg/døgn (hos epilepsipatienter), var der ikke nogen signifikant dosisafhængig ændring i EE for doser mellem 50-200 mg/døgn (hos raske forsøgspersoner). Den kliniske betydning af de observerede ændringer kendes ikke. Patienter, der tager systemiske hormonelle kontrceptiva sammen med Topimax, skal være opmærksomme på mulig-

heden for nedsat svangerskabsforebyggende virkning og øget forekomst af gennembrudsblødning. Patienterne skal opfordres til at rapportere alle ændringer i deres blødningsmønstre. Den svangerskabsforebyggende virkning kan være nedsat, selv om der ikke forekommer gennembrudsblødninger. Kvinder, der anvender systemiske hormonelle kontraceptiva, skal rådes til også at anvende en barrieremetode.

Lithium

Hos raske forsøgspersoner er der observeret reduktion (18 %) i AUC for lithium ved samtidig administration af 200 mg topiramate daglig. Hos patienter med bipolære sindslidelser blev farmakokinetikken af lithium ikke påvirket under behandling med topiramate 200 mg daglig. Der blev dog observeret en øgning i AUC (26 %) efter topiramate i doser på op til 600 mg daglig. Lithiumniveauerne bør monitoreres ved samtidig behandling med topiramate.

Risperidon

Lægemiddelinteraktionsstudier gennemført som enkelt dosisstudier hos raske forsøgspersoner og flerdosisstudier hos patienter med bipolære lidelser gav samme resultat. Når risperidon (i doser på 1-6 mg/døgn) blev givet samtidigt med topiramate i stigende doser på 100, 250 og 400 mg/døgn sås en reduktion i den systemiske eksponering af risperidon (16 % og 33 % for steady-state AUC ved henholdsvis 250 og 400 mg/døgn).

Forskelle i AUC for den totale mængde af aktivt stof mellem behandling med risperidon alene og kombinationsbehandling med topiramate var imidlertid ikke statistisk signifikante. Der sås minimale ændringer i farmakokinetikken af den aktive totale substans (risperidon plus 9-hydroxyrisperidon) og ingen ændringer for 9-hydroxyrisperidon. Der var ingen signifikante ændringer i den systemiske eksponering af den totale aktive substans af risperidon eller af topiramate. Når topiramate blev tilføjet til eksisterende risperidonbehandling (1-6 mg/døgn), blev bivirkninger rapporteret hyppigere end før tillæg af topiramate (250-400 mg/døgn) (henholdsvis 90 % og 54 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger, når topiramate blev føjet til risperidonbehandling var: dødsghed (henholdsvis 27 % og 12 %), paræstesier (henholdsvis 22 % og 0 %) og kvalme (henholdsvis 18 % og 9 %).

Hydrochlorthiazid

Hos raske forsøgspersoner blev steady-state farmakokinetikken af hydrochlorthiazid (25 mg 1 gang dagligt) og topiramate (96 mg 2 gange dagligt) evalueret, når de blev givet alene og samtidig. C_{max} for topiramate steg med 27 %, og AUC steg med 29 %, når hydrochlorthiazid blev givet i tillæg til topiramate. Den kliniske betydning heraf er uklar. Giver hydrochlorthiazid i tillæg til topiramate, kan det være nødvendigt at justere topiramatedosis. Steady-state farmakokinetikken af hydrochlorthiazid blev ikke signifikant påvirket ved samtidig administration af topiramate. Efter administration af topiramate eller hydrochlorthiazid indikerede laboratorieanalyser et fald i serum-kalium, som var større, når topiramate og hydrochlorthiazid blev givet sammen.

Metformin

Hos raske forsøgspersoner blev steady-state farmakokinetikken af metformin og topiramate i plasma evalueret, når metformin var givet alene, og når metformin og topiramate var givet samtidig. Metformins gennemsnitlige C_{max} og gennemsnitlige AUC_{0-12h} steg med henholdsvis 18 % og 25 %, mens den gennemsnitlige CL/F (clearance/biotilgængelighed) faldt 20 %, når metformin og topiramate blev givet sammen. Topiramate påvirkede ikke

metformin t_{max} . Den kliniske betydning af topiramats virkning på metformins farmakokinetik er uklar. Topiramats orale clearance synes at blive reduceret, når det administreres sammen med metformin. Det vides ikke, i hvilken udstrækning clearance ændres. Den kliniske betydning af metformins effekt på topiramats farmakokinetik er uklar.

Hvis topiramat gives til eller seponeres hos patienter i metforminbehandling, bør den rutinemæssige monitorering af patienternes diabetiske tilstand have særlig opmærksomhed.

Pioglitazon

Hos raske forsøgspersoner blev steady-state farmakokinetikken af topiramat og pioglitazon evalueret, når de blev givet alene og samtidig. For pioglitazon blev der observeret et fald på 15 % i $AUC_{\tau,ss}$, men ingen ændringer i $C_{max,ss}$. Disse resultater var ikke statistisk signifikante. Endvidere blev der observeret et fald på henholdsvis 13 % og 16 % i $C_{max,ss}$ og $AUC_{\tau,ss}$ for den aktive hydroxymetabolit og et fald på 60 % i $C_{max,ss}$ og $AUC_{\tau,ss}$ for den aktive ketometabolit. Den kliniske betydning af disse resultater er ukendt. Hvis topiramat gives i tillæg til pioglitazonbehandling, eller pioglitazon gives i tillæg til topiramatbehandling, bør den rutinemæssige monitorering af patientens diabetiske tilstand have særlig opmærksomhed.

Glibenclamid

I et interaktionsstudie med patienter med type-2 diabetes blev steady-state farmakokinetikken for glibenclamid (5 mg daglig) alene og sammen med topiramat (150 mg daglig) evalueret. Der sås en 25 % reduktion i glibenclamid AUC_{24} ved samtidig indgift af topiramat. Systemisk eksponering af de aktive metabolitter, 4-*trans*-hydroxyglibenclamid (M1) og 3-*cis*-hydroxyglibenclamid (M2) blev også reduceret med hhv. 13 % og 15 %. Steady state farmakokinetikken for topiramat forblev uændret ved samtidig administration af glibenclamid.

Hvis topiramat gives i tillæg til glibenclamidbehandling, eller glibenclamid gives i tillæg til topiramatbehandling, bør den rutinemæssige monitorering af patienternes diabetiske tilstand have særlig opmærksomhed.

Andre former for interaktion

Lægemidler der disponerer for nefrolitiasis

Når Topimax administreres samtidigt med andre lægemidler, der disponerer for nefrolitiasis, øges risikoen for nefrolitiasis. Under behandling med Topimax bør lægemidler som disse undgås, da de kan danne et fysiologisk miljø, der øger risikoen for dannelse af nyresten.

Valproat

Samtidig administration af topiramat og valproat er blevet sat i forbindelse med hyperammoniæmi med eller uden encefalopati hos patienter, der har tolereret begge lægemidler alene. I de fleste tilfælde er symptomerne aftaget ved seponering af et af lægemidlerne (se pkt. 4.4 og 4.8). Denne bivirkning skyldes ikke en farmakokinetisk interaktion.

Hypotermi, defineret som et utilsigtet fald i kroppens kerntemperatur til <35°C, er indberettet i forbindelse med samtidig brug af topiramat og valproat (VPA) både i forbindelse med hyperammoniæmi og i fravær af hyperammoniæmi. Denne utilsigtede hændelse hos patienter, der bruger topiramat og valproat samtidig kan forekomme efter påbegyndelse af topiramatbehandling eller efter øgning af den daglige dosis topiramat.

Warfarin

Der er rapporteret nedsat protrombintid/international normaliseret ratio (PT/INR) hos patienter i behandling med topiramat i kombination med warfarin. Derfor skal INR nøje overvåges hos patienter, der behandles med topiramat og warfarin samtidig.

Supplerende farmakokinetiske interaktionsstudier

Kliniske studier er blevet udført for at vurdere den potentielle farmakokinetiske interaktion mellem topiramat og andre lægemidler. Ændringerne i C_{max} eller AUC er sammenfattet i tabellen nedenfor. Den anden kolonne (koncentration af samtidigt administreret lægemiddel) beskriver, hvordan koncentrationen af lægemidlet opført i den første kolonne påvirkes, når topiramat er givet i tillæg. Den tredje kolonne (topiramatkoncentration) beskriver, hvordan samtidig indgift af lægemidlet i den første kolonne påvirker koncentrationen af topiramat.

Opsummering af resultater fra supplerende kliniske farmakokinetiske interaktionsstudier		
Samtidigt administreret lægemiddel	Koncentration af samtidigt administreret lægemiddel ^a	Topiramatkoncentration ^a
Amitriptylin	↔ 20 % øget C_{max} og AUC for nortriptylinmetabolit	NS
Dihydroergotamin (oralt og subkutant)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31 % øgning i AUC af den reducerede metabolit	NS
Propranolol	↔ 17 % øget C_{max} af 4-OH-propranolol (TPM (topiramat) 50 mg hver 12. time)	9 % og 16 % øgning i C_{max} , 9 % og 17 % øgning i AUC (40 og 80 mg propranolol hver 12. time respektive)
Sumatriptan (oralt og subkutant)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25 % fald i AUC af diltiazem og 18 % fald i DEA og ↔ for DEM*	20 % øgning af AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16 % øgning af AUC (TPM 50 mg hver 12. time) ^b	↔

^a = %-værdier er ændringer i behandlingens gennemsnitlige C_{max} eller AUC vedr. monoterapi

↔ = Ingen effekt på C_{max} og AUC (≤ 15 % ændring) af moderssubstansen

NS = Ikke undersøgt

*DEA = desacetyldiltiazem, DEM = N-demetyldiltiazem

^b = Flunarizin AUC øgedes med 14 % hos personer, der tog flunarizin alene. Stigning i eksponering kan skyldes akkumulering under opnåelse af steady-state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Risici relateret til epilepsi og antiepileptika generelt

Kvinder i den fertile alder, og især kvinder, der planlægger at blive gravide, og kvinder, der er gravide, skal rådgives af en specialist om de potentielle risici, der er for fosteret, ved både anfald og antiepileptisk behandling. Behovet for behandling med antiepileptika skal revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Pludselig seponering af behandling med antiepileptika bør undgås hos kvinder, der er i behandling for epilepsi, da det kan føre til gennembrudsanfald, som kan have alvorlige konsekvenser for kvinden og for fosteret. Monoterapi skal foretrækkes, når det er muligt, da behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, afhængigt af de involverede antiepileptika.

Risici relateret til topiramater

Topiramater er teratogent hos mus, rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Hos rotter passerer topiramater placentabarrieren.

Hos mennesker passerer topiramater placenta, og der er indberettet lignende koncentrationer i navlestrengen og moderens blod.

Kliniske data fra graviditetsregistre tyder på, at spædbørn, der er blevet eksponeret for topiramater monoterapi *in utero*, har:

Alvorlige medfødte misdannelser og væksthæmning hos fosteret

- en øget risiko for medfødte misdannelser (især læbe-ganespalte, hypospadi og anomalier der involverer forskellige organsystemer) efter eksponering i første trimester. Data fra North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry for topiramater monoterapi viste en ca. 3 gange så høj forekomst af alvorlige medfødte misdannelser (4,3 %) sammenlignet med en referencegruppe, der ikke fik antiepileptika (1,4 %). Data fra et observationelt populationsbaseret registerstudie i de nordiske lande viste en 2-3 gange højere prævalens af alvorlige medfødte misdannelser (op til 9,5 %) sammenlignet med en referencegruppe, der ikke fik antiepileptika (3,0 %). Derudover tyder data fra andre studier på, at der er en øget risiko for teratogene virkninger ved brug af antiepileptika i kombinationsterapi sammenlignet med monoterapi. Risikoen blev rapporteret som dosisafhængig; virkningerne sås ved alle doser. Hos kvinder, der behandles med topiramater, og som har fået et barn med en medfødt misdannelse, er der tilsyneladende en øget risiko for misdannelser i efterfølgende graviditeter, hvis de eksponeres for topiramater.
- en højere prævalens af lav fødselsvægt (< 2 500 gram) sammenlignet med en referencegruppe.
- en øget prævalens for lille størrelse i forhold til gestationsalder (SGA, Small for Gestational Age, defineret som en fødselsvægt under den 10. percentil korrigeret for gestationsalder og stratificeret efter køn). I North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry var risikoen for SGA hos børn af kvinder, der fik topiramater, 18 % sammenlignet med 5 % hos børn af kvinder uden epilepsi, som ikke fik et antiepileptikum. De langsigtede konsekvenser af SGA-resultaterne kunne ikke fastlægges.

Neurologiske udviklingsforstyrrelser

- Data fra to observationelle populationsbaserede registerstudier, der blev gennemført i stort set det samme datasæt fra de nordiske lande, indikerer en 2-3 gange højere forekomst af autismespektrumforstyrrelser, intellektuel funktionsnedsættelse eller ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) hos næsten 300 børn af mødre med epilepsi, som var blevet eksponeret for topiramat *in utero*, sammenlignet med børn af mødre med epilepsi, som ikke var blevet eksponeret for et antiepileptikum. Et tredje observationelt kohortestudie, der blev gennemført i USA, tydede ikke på en øget kumulativ prævalens af disse resultater ved 8-årsalderen hos ca. 1 000 børn af mødre med epilepsi, der blev eksponeret for topiramat *in utero*, sammenlignet med børn af mødre med epilepsi, der ikke blev eksponeret for et antiepileptikum.

Indikation epilepsi

- Topiramat er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes et hensigtsmæssigt behandlingsalternativ (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Kvinden skal være fuldt informeret og forstå de risici, der er forbundet med brugen af topiramat under graviditet. Dette omfatter en drøftelse af de risici, som ukontrolleret epilepsi udgør for graviditeten.
- Hvis en kvinde planlægger at blive gravid, skal det tilstræbes at skifte til et hensigtsmæssigt behandlingsalternativ, før hun stopper med at anvende kontraception.
- Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun tager topiramat, skal hun straks henvises til en specialist, som vil revidere behandlingen med topiramat og overveje alternative behandlingsmuligheder.
- Hvis topiramat anvendes under graviditet, skal patienten henvises til en specialist med henblik på evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet. Der skal udføres omhyggelig prænatal monitorering.

Indikation migræneprofylakse

Topiramat er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Kvinder i den fertile alder (alle indikationer)

Topiramat er kontraindiceret til kvinder i den fertile alder, som ikke bruger en meget effektiv form for kontraception. Den eneste undtagelse er en kvinde med epilepsi, for hvem der ikke findes et hensigtsmæssigt alternativ, men som planlægger en graviditet og er fuldt informeret om de risici, der er forbundet med at tage topiramat under graviditet (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).

Der skal bruges mindst én meget effektiv form for kontraception (som f.eks. et intrauterint indlæg) eller to komplementære former for kontraception, herunder en barrieremetode (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5), under behandlingen og i mindst 4 uger efter ophør af behandlingen med Topimax.

Alternative behandlingsmuligheder skal overvejes til kvinder i den fertile alder.

Kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest, før behandling med topiramat påbegyndes.

Patienten skal være fuldt informeret og forstå de risici, der er forbundet med brugen af topiramat under graviditet. Dette omfatter nødvendigheden af specialistkonsultation, hvis kvinden planlægger at blive gravid, og af hurtig kontakt med en specialist, hvis hun bliver gravid eller tror, at hun kan være gravid, mens hun tager topiramat.

For kvinder med epilepsi skal de risici, som ukontrolleret epilepsi udgør for graviditeten, også tages i betragtning (se pkt. 4.3 og 4.4).

For piger (se pkt. 4.4).

Amning

Dyrestudier har vist, at topiramater udskilles i modermælk. Udskillelsen af topiramater i human modermælk er ikke evalueret i kontrollerede studier. Begrænsede data fra patienter tyder på, at der er en ekstensiv udskillelse af topiramater i human mælk. De bivirkninger, der er set hos nyfødte/spædbørn født af behandlede mødre, omfatter diarré, døsigthed, irritabilitet og utilstrækkelig vægtøgning. Det skal derfor besluttes, om amningen skal ophøre eller behandlingen med topiramater seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen (se pkt. 4.4).

Fertilitet

Dyrestudier viste ikke nedsat fertilitet ved indgift af topiramater (se pkt. 5.3). Virkningen af topiramater på human fertilitet er ikke blevet fastlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning.

Topimax påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Topiramater virker på centralnervesystemet og kan medføre sløvhed, svimmelhed eller andre tilsvarende symptomer. Det kan også forårsage synsforstyrrelser og/eller sløret syn. Disse bivirkninger kan potentielt medføre farlige situationer for patienter i trafikken eller under arbejde med maskiner, specielt indtil patienterne er bekendt med, hvordan lægemidlet virker på dem.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden af topiramater er evalueret ud fra en klinisk studiedatabase, bestående af 4.111 patienter (3.182 på topiramater og 929 på placebo), som har deltaget i 20 dobbelt-blindede studier, henholdsvis 2.847 patienter, der har deltaget i 34 ikke-blindede studier. Topimax blev givet som adjuverende terapi for primære generaliserede tonisk-kloniske anfald, partielle anfald, anfald associeret med Lennox-Gastauts syndrom, monoterapi for nye eller nyligt diagnosticerede epileptikere eller migræneprofylakse. Størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate. Bivirkninger, der er set i kliniske studier og efter markedsføringen (indikeret med*) er i tabel 1 listet efter hyppighed i de kliniske studier. Hyppigheden er listet således:

Meget almindelig $\geq 1/10$

Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Ikke kendt Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

De mest almindelige bivirkninger (hyppighed $> 5\%$ eller mere end observeret ved placebo) ved mindst en indikation i dobbelt-blindede kontrollerede studier med topiramater inkluderer: anoreksi, nedsat appetit, bradyfreni, depression, ekspressive sprogforstyrrelser, søvnløshed, unormal koordinationsevne, uopmærksomhed, svimmelhed, dysartri, dysgeusi, hypæstesi, letargi, hukommelsesbesvær, nystagmus, paræstesi, døsigthed, tremor, dobbeltsyn, sløret syn, diarré, kvalme, træthed, irritabilitet og vægttab.

Tabel 1: Topiramats bivirkninger					
System- organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis*				
Blod og lymfesystem		Anæmi	Leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili	Neutropeni*	
Immunsystemet		Overfølsomhed			Allergisk ødem*
Metabolisme og ernæring		Anoreksi, nedsat appetit	Metabolisk acidose, hypokaliæmi, øget appetit, polydipsi	Hyperkloræmisk acidose, hyperammoniæmi*, hyperammoniæmisk encefalopati*	
Psykiske forstyrrelser	Depression	Bradyfreni, søvnløshed, ekspresive sprogforstyrrelser, angst, konfusion, desorientering, aggression, humørændring, agitation, humørsvingninger, nedtrykthed, vrede, unormal opførsel	Selvmodstanker, selvmordsforsøg, hallucinationer, psykiske forstyrrelser, auditive hallucinationer, visuelle hallucinationer, apati, tab af spontan tale, søvnforstyrrelser, affektibilitet, nedsat libido, rastløshed, grådlabilitet, dysfemi, eufori, paranoia, perseveration, panikanfald, let til tårer, læsebesvær, initial søvnløshed, manglende affekt, unormal tankegang, tab af libido, manglende interesse, moderat søvnløshed, distraktion, vågner tidligt, panisk reagerende, opstemthed	Mani, panikangst, modløshed*, hypomani	

Tabel 1: Topiramats bivirkninger					
System- organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Nervesystemet	Paræstesi døsighed, svimmelhed	Uopmærksomhed, hukommelses-svækkelse, amnesi, kognitiv lidelse, nedsatte åndsevner, nedsatte psykomotoriske evner, kramper, unormal koordination, tremor, letargi, hypæstesi, nystagmus, dysgeusi, balanceforstyrrelser, dysartri, intentionstremor, sedation	Bevidstheds-svækkelse, grand malkramper, defekt synsfelt, komplekse partielle anfald, taleforstyrrelser, psykomotorisk hyperaktivitet, synkope, føleforstyrrelser, savlen, hypersomni, afasi, ensformig tale, hypokinesi, dyskinesesi, ortostatisk svimmelhed, dårlig søvnkvalitet, brændende fornemmelse, tab af følelse, parosmi, cerebellart syndrom, dysæstesi, hypogeusi, stupor, klodsethed, aura, ageusi, dysgrafi, dysfasi, perifer neuropati præsynkope, dystoni, myrekryb	Apraxi, søvnforstyrrelser i forhold til cirkadisk rytme, hyperæstesi, hyposmi, anosmi, essential tremor, akinesi, manglende respons på stimuli	
Øjne		Sløret syn, diplopi, synsforstyrrelser	Reduceret visuelt skarpsyn, skotom, myopi*, unormal følelse i øjet*, øjentørhed, fotofobi, blefarospasme, tåreflåd, fotopsi, mydriasis, presbyopi	Ensidet blindhed, forbigående blindhed, glaukom, akkommodationsforstyrrelser, ændret opfattelse af synsdybde, flimreskotom, øjnlågsødem*, natteblindhed, amblyopi	Snævervinklet glaukom*, makulopati*, forstyrrelser i øjenbevægelserne*, konjunktivalt ødem*, uveitis
Øre og labyrint		Vertigo, tinnitus, ørepine	Døvhed, ensidet døvhed, neurosensorisk døvhed, ubehag i øret, nedsat hørelse		
Hjerte			Bradykardi, sinusbradykardi, palpitationer		
Vaskulære sygdomme			Hypotension, ortostatisk hypotension, flushing, varmfølelse	Raynaudfænomen	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø, epistaxis, tilstoppet næse, rinoré, hoste*	Anstrengelsesdyspnø, paranasal sinushypersekretion, dysfoni		

Tabel 1: Topiramats bivirkninger					
System- organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Mave-tarm- kanalen	Kvalme, diarré	Opkastning, for- stoppelse, øvre abdominalsmerte, dyspepsi, abdominalsmerte, mundtørhed, ubehag i maven, oral paræstesi, gastritis, abdomi- nalt ubehag	Pancreatitis, fla- tulens, gastroøso- fageal reflux, nedre abdominalsmerte, oral hypæstesi, gingivalblødning, abdominal disten- sion, epigastrisk ubehag, abdominal ømhed, hyperse- kretion af spyt, oral smerte, dårlig ånde, glossodyn		
Lever og galdeveje				Hepatitis, lever- svigt	
Hud og subkutane væv		Alopeci, udslæt, pruritus	Anhidrose, facial hypæstesi, urtica- ria, erytem, gene- raliseret pruritus, makulært udslæt, misfarvning af huden, allergisk dermatitis, hævelse i ansigtet	Stevens-Johnsons syndrom*, eryt- hema multifor- me*, unormal hudlugt, periorbitalt ødem*, lokal urticaria	Toksisk epidermal nekrolyse*
Knogler, led, muskler og binde- væv		Artralgi, muskel- kramper, myalgi, muskeltræknin- ger, muskelsvag- hed, muskuloske- letale brystmer- ter	Hævelse af led*, muskuloskeletal stivhed, flanke- smerter, muskel- træthed	Ubehag i lem- merne*	
Nyrer og urinveje		Nefrolitiasis, pollakisuri, dysuri, nephrocalcinose*	Uretral calculus, urininkontinens, hæmaturi, inkonti- nens, imperiøs vandladning, nyre- kolik, nyresmerter	Ureterolitiasis, renal tubulær acidose*	
Det reproduktive system og mam- mae			Erektile dysfunkti- on, seksuel dys- funktion		
Almene sympto- mer og reaktioner på administrati- onsstedet	Træthed	Feber, asteni, irritabilitet, gang- forstyrrelser, følelsen af at være unormal, utilpas- hed	Hypertermi, tørst, influenzalignende symptomer*, ugi- delighed, perifer kuldefornemmelse, følelse af at være beruset, følelse af at være anspændt	Ansigtødem	
Undersøgelser	Vægttab	Vægtstigning*	Krystaller i urinen, tandem-gangtest unormal, nedsat antal hvide blodle- gerner, forhøjede leverenzzymer	Nedsat hydrogen- carbonat i blodet	
Sociale forhold			Indlærings- vanskeligheder		

Tabel 1: Topiramats bivirkninger					
System- organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt

* identificeret som bivirkning ud fra spontane indberetninger efter markedsføring. Hyppigheden blev beregnet ud fra forekomsten i kliniske studier eller blev beregnet, hvis hændelsen ikke opstod i kliniske studier.

Medfødte misdannelser og fostervæksthæmning (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

Bivirkninger, som er rapporteret hyppigere hos børn end hos voksne (mere end dobbelt så hyppigt) i dobbeltblindede studier, inkluderer:

- Nedsat appetit
- Øget appetit
- Hyperkloræmisk acidose
- Hypokaliæmi
- Unormal opførsel
- Aggression
- Apati
- Initial søvnløshed
- Selvmordstanker
- Opmærksomhedsforstyrrelser
- Letargi
- Søvnforstyrrelser i forhold til cirkadisk rytme
- Dårlig søvnkvalitet
- Tåreflåd
- Sinusbradykardi
- Følelse af at være unormal
- Gangforstyrrelser.

Bivirkninger, som er rapporteret hos børn, men ikke hos voksne, i dobbeltblindede studier, inkluderer:

- Eosinofili
- Psykomotorisk hyperaktivitet
- Vertigo
- Opkastning
- Hypertermi
- Feber
- Indlæringsvanskeligheder.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Der er rapporteret tilfælde af overdosering med topiramate. Symptomer inkluderer kramper, sløvhed, taleforstyrrelser, sløret syn, dobbeltsyn, nedsat tankevirksomhed, letargi, unormal koordinationsevne, stupor, hypotension, abdominalsmerter, agitation, svimmelhed og depression. De kliniske konsekvenser var i de fleste tilfælde ikke alvorlige, men der er rapporteret dødsfald efter overdoser med flere lægemidler, som inkluderer topiramate.

Overdosering med topiramate kan medføre alvorlig metabolisk acidose (se pkt. 4.4).

Behandling

I tilfælde af overdosering skal topiramate seponeres, og generel understøttende behandling iværksættes, indtil den kliniske toksicitet er mindsket eller forsvundet. Patienten skal være velhydreret. Hæmodialyse er vist at være en effektiv metode til at fjerne topiramate fra kroppen. Der kan også iværksættes andre foranstaltninger efter lægens valg.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX11.

Topiramate er klassificeret som et sulfamatsubstitueret monosaccharid. Den præcise mekanisme for, hvordan topiramate virker krampestillende og profylaktisk ved migræne, er ukendt. Elektrofysiologiske og biokemiske studier på neuronkulturer har identificeret tre egenskaber, som kan bidrage til topiramats antiepileptiske virkning.

Aktionspotentialer, som er fremkaldt af vedvarende depolarisering af neuroner, blokeres af topiramate på en tidsafhængig måde, hvilket indikerer en tilstandsafhængig blokade af natriumkanaler. Topiramate forøger hyppigheden, hvorved γ -aminobutyrat (GABA) aktiverede GABA_A-receptorerne, og forøger GABA's evne til at inducere en strøm af chloridioner ind i neuronerne. Dette tyder på, at topiramate forstærker denne hæmmende neurotransmitters aktivitet.

Denne effekt blev ikke blokeret af flumazenil, en benzodiazepinantagonist. Topiramate forøger heller ikke varigheden af kanalens åbningstid, hvilket adskiller topiramate fra de barbiturater, som modulerer GABA_A-receptorerne.

Da topiramats antiepileptiske profil er markant forskellig fra benzodiazepins, kan det modulere en benzodiazepin-insensitiv undergruppe af GABA_A-receptorer. Topiramate antagoniserer kainats evne til at aktivere kainat/AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-

methylisoxazol-4-propionsyre) subgruppen af excitatorisk aminosyre (glutamat)-receptoren, men havde tilsyneladende ingen synlig effekt på aktiviteten af N-methyl-D-aspartat (NMDA) på NMDA-receptor subgruppen. Disse virkninger af topiramats var koncentrationsafhængige i et område fra 1 µM til 200 µM, med observeret minimumsaktivitet fra 1 µM til 10 µM.

Derudover hæmmer topiramats nogle isoenzymer af carbonanhydrase. Denne farmakologiske effekt er meget svagere end acetazolamids, en kendt carbonanhydrasehæmmer, og anses ikke for at være en vigtig komponent i topiramats antiepileptiske aktivitet.

I dyrestudier udviser topiramats antikonvulsiv aktivitet i studier med rotter og mus med maksimale elektroshockkramper (MES) og er effektivt ved studiemodeller for epilepsi hos gnavnere. Disse studier omfatter toniske og absencelignende anfald hos spontant epileptiske rotter (SER) og toniske og kloniske kramper induceret i rotter ved amygdala-kindling eller ved global iskæmi. Topiramats er kun svagt effektivt ved blokering af kloniske krampeanfald induceret af GABA_A-receptor-antagonisten pentylenetetrazol.

Studier med mus ved samtidig administration af topiramats og carbamazepin eller phenobarbital viste synergistisk antikonvulsiv aktivitet, hvorimod kombination med phenytoin viste additiv antikonvulsant aktivitet. I velkontrollerede add-on studier blev der ikke påvist korrelation mellem lave plasmakoncentrationer af topiramats og dets kliniske effekt. Der er ikke påvist tegn på toleranceudvikling hos mennesker.

Absencer

Der er udført to mindre studier med én arm i hver med børn i alderen 4-11 år (CAPSS-326 og TOPAMAT-ABS-001). Det ene omfattede 5 børn og det andet 12 børn, før det blev afsluttet før tid på grund af manglende terapeutisk respons. Der anvendtes doser på op til ca. 12 mg/kg i TOPAMAT-ABS-001 og maksimalt den mindste dosis af 9 mg/kg/dag og 400 mg/dag i CAPSS-326. Disse studier frembragte ikke tilstrækkelig dokumentation for at kunne fremsætte en konklusion om sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population.

Monoterapi til patienter i alderen 6 til 15 år med ny debut af eller nylig epilepsi

Et etårigt, åbent studie med pædiatriske patienter i alderen 6 til 15 år, som omfattede 63 forsøgspersoner med nylig eller ny debut af epilepsi, blev gennemført for at vurdere virkningerne af topiramats (28 forsøgspersoner) *versus* levetiracetam på vækst, udvikling og knoglemineralisering. Fortsat vækst blev observeret i begge behandlingsgrupper, men topiramats-gruppen viste statistisk signifikante reduktioner i middelværdier for årlig ændring i forhold til *baseline* i legemsvægt og knoglemineralitet sammenlignet med levetiracetam-gruppen. Der blev ligeledes observeret en lignende tendens vedrørende højde og højdevæksthastighed, men ikke i statistisk signifikant grad. Vækstrelaterede faktorer var ikke klinisk signifikante eller begrænsende for behandling. Andre konfunderende faktorer kan ikke udelukkes.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den filmovertrukne tablet og den hårde kapsel er bioækvivalente.

Sammenligning af topiramats farmakokinetiske profil med andre antiepileptika viser en lang plasmahalveringstid, lineær farmakokinetik, overvejende renal clearance, ubetydelig proteinbinding samt fravær af klinisk relevante aktive metabolitter.

Topiramamat er ikke en potent inducer af lægemiddelmetaboliserende enzymer. Det kan administreres uafhængigt af måltider, og rutinemæssig monitorering af plasmakoncentrationer er ikke nødvendig. I kliniske studier var der ingen konsistent sammenhæng mellem plasmakoncentration og effekt eller bivirkninger.

Absorption

Topiramamat absorberes hurtigt og let. Efter oral administration af 100 mg topiramamat til raske forsøgspersoner blev en gennemsnitlig peak plasmakoncentration (C_{max}) på 1,5 µg/ml opnået inden for 2-3 timer (T_{max}).

Baseret på måling af radioaktivitet i urinen var den gennemsnitlige absorption af en 100 mg oral dosis af ^{14}C -topiramamat mindst 81 %. Der var ingen klinisk signifikant effekt af fødeindtagelse på biotilgængeligheden af topiramamat.

Fordeling

Normalt er 13-17 % topiramamat bundet til plasmaproteiner. Der er blevet observeret et bindingssted med lav kapacitet for topiramamat i/på erythrocytter, som er mættet ved plasmakoncentrationer over 4 µg/ml. Fordelingsvolumenet varierede omvendt proportionalt med dosis. Det tilsyneladende fordelingsvolumen var gennemsnitligt 0,80-0,55 l/kg for en enkelt dosis mellem 100-1.200 mg. Fordelingsvolumenet er afhængigt af kønnet, idet værdier for kvinder er ca. 50 % af mændenes. Dette blev tilskrevet den højere procentdel af kropsfedt hos kvindelige patienter, men har ingen klinisk betydning.

Biotransformation

Topiramamat metaboliseres ikke i udstrakt grad (~20 %) hos raske forsøgspersoner. Det metaboliseres op til 50 % hos patienter, der samtidig får andre antiepileptika, som er kendt som enzyminducerende farmaka. Seks metabolitter, dannet ved hydroxylering, hydrolyse og glukuronidering, er isoleret, karakteriseret og identificeret fra humant plasma, urin og fæces. Hver metabolit repræsenterer mindre end 3 % af den totalt udskilte radioaktivitet efter administration af ^{14}C -topiramamat. To metabolitter, som overvejende har bibeholdt topiramamats struktur, blev testet. De havde lille eller ingen antiepileptisk aktivitet.

Elimination

Hos mennesker er eliminationsvejen overvejende udskillelse af uomdannet topiramamat og dets metabolitter via nyrerne (mindst 81 % af dosis). Ca. 66 % af en dosis ^{14}C -topiramamat blev udskilt uomdannet i urinen inden for 4 dage. Ved en dosering 2 gange daglig med 50 mg og 100 mg topiramamat var den gennemsnitlige renale clearance henholdsvis 18 ml/min og 17 ml/min. Der er tegn på renal tubulær reabsorption af topiramamat. Dette understøttes af studier med rotter, hvor topiramamat blev administreret sammen med probenecid, og der blev observeret en signifikant stigning i renal clearance af topiramamat. Plasmaclearance er ca. 20-30 ml/min hos mennesker efter oral administration.

Linearitet/non-linearitet

Topiramamat udviser lav variation i plasmakoncentrationer mellem forsøgspersoner og har derfor en forudsigelig farmakokinetik. Farmakokinetikken for topiramamat er lineær, således at plasmaclearance forbliver konstant, og arealet under plasmakoncentrationskurven stiger

proportionalt med dosis over et område på 100-400 mg hos raske forsøgspersoner ved enkel oral dosis. Det kan tage patienter med normal nyrefunktion 4-8 dage at nå steady-state plasmakoncentrationer. Den gennemsnitlige C_{max} ved gentaget oral administration af 100 mg 2 gange daglig til raske forsøgspersoner var 6,76 µg/ml. Efter gentaget administration af henholdsvis 50 mg og 100 mg topiramat 2 gange daglig, var den gennemsnitlige plasmaeliminations halveringstid ca. 21 timer.

Brug med andre antiepileptika

Samtidig administration af topiramat, 100-400 mg 2 gange daglig med phenytoin eller carbamazepin viser dosisproportionale stigninger i plasmakoncentrationen af topiramat.

Nedsat nyrefunktion

Plasma og renal clearance af topiramat er nedsat hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 70 ml/min). Derfor forventes højere steady-state plasmakoncentrationer af topiramat for en given dosis til patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Desuden har patienter med nedsat nyrefunktion behov for længere tid til at nå steady state for hver dosis. Det anbefales at give halvdelen af den sædvanlige initial- og vedligeholdelsesdosis til patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Topiramat kan fjernes effektivt fra plasma ved hæmodialyse. Ved længere tids hæmodialyse kan koncentrationen af topiramat falde til et niveau under det, som kræves for at vedligeholde virkningen mod anfald. For at undgå hurtige fald i topiramats plasmakoncentration i løbet af hæmodialyse kan der være behov for en supplerende dosis topiramat. Ved justeringen bør følgende tages i betragtning: 1) dialyseperiodens varighed, 2) det anvendte dialysesystems clearancehastighed og 3) den effektive renale clearance af topiramat hos patienter i dialyse.

Nedsat leverfunktion

Plasmaclearance af topiramat faldt i gennemsnit med 26 % hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. Derfor bør topiramat anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre

Plasma clearance af topiramat er uændret hos ældre patienter uden nyresygdom.

Pædiatrisk population (farmakokinetik, op til 12-års alderen)

Som hos voksne i adjuverende behandling er farmakokinetikken af topiramat hos børn lineær med clearance uafhængig af dosis og med et proportionalt forhold mellem dosis og steady-state plasmakoncentration. Børn har imidlertid en højere clearance og en kortere eliminations halveringstid. Derfor kan plasma-koncentrationer af topiramat for den samme mg/kg dosis være lavere hos børn sammenlignet med voksne. Som hos voksne nedsætter andre enzyminducerende antiepileptika steady state plasmakoncentrationerne af topiramat.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

På trods af toksicitet på doser helt ned til 8 mg/kg/døgn hos moder- og faderdyr viste nonkliniske fertilitetsstudier ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hunrotter med doser op til 100 mg/kg/døgn.

I prækliniske studier har topiramid vist at have teratogen effekt hos de undersøgte dyrearter (mus, rotter og kaniner). Hos mus var føtalvægt og skeletal ossifikation reduceret ved 500 mg/kg/døgn i forening med modertoksicitet. Samlet var antallet af føtale misdannelser hos mus øget for alle de lægemiddelbehandlede grupper (20, 100 og 500 mg/kg/døgn). Hos rotter blev dosisrelateret moder- og embryo/føtal toksicitet (reduceret føtalvægt og/eller skeletal ossifikation) observeret ved doser ned til 20 mg/kg/døgn og teratogen effekt (misdannelser på lemmer og fingre/tæer) ved 400 mg/kg/døgn og derover. Hos kaniner blev dosisrelateret modertoksicitet observeret ved doser ned til 10 mg/kg/døgn, embryo/føtal toksicitet (øget dødelighed) ved doser ned til 35 mg/kg/døgn og teratogen effekt (misdannelser på ribben og rygsøjle) ved 120 mg/kg/døgn.

De teratogene virkninger, der er set hos rotter og kaniner, er de samme, som er set for carbonanhydrasehæmmere, og som ikke har været associeret med misdannelser hos mennesker. Effekt på vækst blev også indikeret ved lavere fødselsvægt og under amningen af afkom fra hunrotter behandlet med 20 eller 100 mg/kg/dag under drægtighed og amning. Hos rotter passerer topiramid placentabarrieren.

Hos unge rotter resulterede daglig oral administration af topiramid i doser op til 300 mg/kg/døgn under udviklingsperioden, svarende til spædbarnsalder, barndom og ungdom, i toksicitet magen til den, der blev set hos voksne dyr (nedsat fødeindtagelse med nedsat øgning af legemsvægten, centrilobulær hepatocellulær hypertrofi). Der var ingen relevant effekt på væksten af de lange knogler (tibia) eller mineraldensiteten af knoglerne (femur), den tidlige udvikling (før fravæning) og udviklingen af kønsorganer, den neurologiske udvikling (inklusive bedømmelse af hukommelse og indlæringssevne), parring og fertilitet eller hysterotomiparametre.

I en serie af *in vitro* og *in vivo* mutagenicitetsstudier viste topiramid ikke genotoksisk potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat
Majsstivelse, pregelatineret
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Magnesiumstearat

Filmovertæk:

OPRADRY[®] hvid, gul, lyserød¹
Carnaubavoks

¹OPRADRY® indeholder:

Hypromellose

Macrogol

Polysorbat 80

Farvestofferne titandioxid E171 (alle styrker), jernoxid, gul, E172 (50 mg og 100 mg) og jernoxid, rød, E172 (200 mg)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Bliester: Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Beholder: Opbevares i den originale yderpakning. Hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig plastbeholder med forsegleet lukke, der indeholder 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 eller sampak bestående af 200 (2×100) tabletter. Hver beholder indeholder en tørrekapsel, som ikke må synkes.

Bliesterpakning af aluminium/aluminiumfolie som strips. Pakninger med 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 eller sampak bestående af 200 (2×100) tabletter. De enkelte (alu/alu) bliesterstrips er pakket i en foldeæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag A/S

Bregnerødvej 133

3460 Birkerød

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

25 mg: 17267

50 mg: 17268

100 mg: 17269

200 mg: 17270

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

18. december 1996

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

20. juni 2024