**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Topimax 25 mg tabletter, filmdrasjerte
Topimax 50 mg tabletter, filmdrasjerte
Topimax 100 mg tabletter, filmdrasjerte
Topimax 200 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tablett inneholder 25 mg topiramat.
En tablett inneholder 50 mg topiramat.
En tablett inneholder 100 mg topiramat.
En tablett inneholder 200 mg topiramat.

Hjelpestoffer med kjent effekt: inneholder også laktosemonohydrat:

Én 25 mg tablett inneholder 30,85 mg laktosemonohydrat;
Én 50 mg tablett inneholder 61,70 mg laktosemonohydrat;
Én 100 mg tablett inneholder 123,40 mg laktosemonohydrat;
Én 200 mg tablett inneholder 43,50 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

25 mg: Hvite, runde tabletter, 6 mm i diameter, "TOP" på den ene siden, "25" på den andre siden.
50 mg: Lysegule, runde tabletter, 7 mm i diameter, "TOP" på den ene siden, "50" på den andre siden.
100 mg: Gule, runde tabletter, 9 mm i diameter, "TOP" på den ene siden, "100" på den andre siden.
200 mg: Rosa, runde tabletter, 10 mm i diameter, "TOP" på den ene siden, "200" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Monoterapi hos voksne, ungdom og barn over 6 år med partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering og primære generaliserte tonisk-kloniske anfall.

Tilleggsbehandling hos barn fra og med 2 år, ungdom og voksne med partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering eller primære generaliserte tonisk-kloniske anfall og for behandling av anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom.

Topiramat er indisert som profylakse mot migrenehodepine hos voksne etter nøye vurdering av mulige behandlingsalternativ. Topimax er ikke ment for akuttbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Det anbefales å innlede behandlingen med en lav dose etterfulgt av titrering til effektiv dose. Dose og titreringshastighet bør styres av klinisk respons.

Det er ikke nødvendig å monitorere plasmakonsentrasjonen av topiramat for å optimalisere behandlingen med Topimax. Når topiramat legges til fenytoin kan det i sjeldne tilfeller være

nødvendig å justere fenytoindosen for å oppnå optimal klinisk respons. Ved tilleggsbehandling med Topimax kan det være nødvendig å justere dosen av Topimax når fenytoin og karbamazepin legges til eller seponeres.

Antiepileptika, inkludert topiramat, bør seponeres gradvis for å redusere risikoen for kramper eller økt krampefrekvens hos pasienter med eller uten kramper eller epilepsi i anamnesen. I kliniske studier ble daglige doser redusert med 50-100 mg i ukentlige intervaller hos voksne med epilepsi og med 25-50 mg hos voksne som fikk topiramat som migreneprofylakse i doser på opp til 100 mg/dag. I kliniske studier av barn ble topiramat gradvis seponert i løpet av en periode på 2-8 uker.

Monoterapi ved epilepsi

*Generelt*

Når samtidige antiepileptika seponeres for å oppnå monoterapi med topiramat bør man vurdere effekten dette kan ha på anfallskontrollen. Dersom det av sikkerhetsgrunner ikke er nødvendig med en umiddelbar seponering av andre samtidige antiepileptika, anbefales en gradvis nedtrapping av samtidige antiepileptika med ca en tredjedel av dosen annenhver uke.

Topiramatnivået vil øke ved seponering av enzyminduserende legemidler. En reduksjon i dosen av Topimax (topiramat) kan være nødvendig hvis dette er klinisk relevant.

*Voksne*

Dose og titrering bør bestemmes ut fra klinisk respons. Titreringen bør begynne med 25 mg om kvelden i 1 uke. Dosen økes deretter med 25 eller 50 mg/dag fordelt på to doser i intervaller på 1 eller 2 uker. Dersom pasienten ikke tolererer titreringsregimet kan en mindre økning eller et lengre intervall mellom doseøkningene benyttes.

Anbefalt initial måldose for topiramat monoterapi hos voksne er 100 mg/dag til 200 mg/dag fordelt på 2 doser. Maksimalt anbefalt daglig dose er 500 mg/dag fordelt på 2 doser. Enkelte pasienter med refraktære former for epilepsi har tolerert monoterapidoser av topiramat på 1000 mg/dag. Disse doseringsanbefalingene gjelder alle voksne, inkludert eldre, uten underliggende nyresykdom.

*Pediatrisk populasjon (barn over 6 år)*

Dose og titrering av barn bør bestemmes ut fra klinisk respons. Behandling av barn over 6 år bør begynne med 0,5 til 1 mg/kg hver kveld den første uken. Dosen bør deretter økes med 0,5 til 1 mg/kg/dag fordelt på to doser i intervaller på 1 eller 2 uker. Dersom barnet ikke tolererer titreringsregimet kan en mindre økning eller et lengre intervall mellom doseøkningene benyttes.

Anbefalt initial måldose for topiramat monoterapi hos barn over 6 år er i området 100 mg/dag, avhengig av klinisk respons, (dette tilsvarer ca 2,0 mg/kg/dag hos barn fra 6-16 år).

Tilleggsbehandling ved epilepsi (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering, primære generaliserte tonisk-kloniske anfall, eller anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom).

*Voksne*

Behandlingen bør begynne med 25 – 50 mg hver kveld i en uke. Bruk av lavere initiale doser har vært rapportert, men er ikke studert systematisk. Deretter bør dosen økes med 25 – 50 mg/dag fordelt på to doser i intervaller på en eller to uker. Noen pasienter kan oppnå effekt med dosering én gang daglig.

Den laveste effektive dosen som tilleggsbehandling i kliniske studier var 200 mg. Den vanlige daglige dosen er 200 – 400 mg fordelt på to doser.

Disse doseanbefalingene gjelder alle voksne, inkludert eldre, uten underliggende nyresykdom (se pkt. 4.4).

*Pediatrisk populasjon (barn fra og med 2 år)*

Anbefalt total daglig dose av Topimax (topiramat) som tilleggsbehandling er ca 5 til 9 mg/kg/dag, fordelt på to doser. Titreringen bør begynne med 25 mg (eller mindre, basert på 1 til 3 mg/kg/dag)

hver kveld den første uken. Dosen bør deretter økes med 1 til 3 mg/kg/dag (fordelt på to doser) i intervaller på 1 eller 2 uker for å oppnå optimal klinisk respons.

Daglige doser på opp til 30 mg/kg/dag har blitt undersøkt, og ble vanligvis tolerert godt.

Migrene
*Voksne*
Anbefalt total daglig dose av topiramat som profylakse mot migrenehodepine er 100 mg/dag, fordelt på to doser. Titreringen bør begynne med 25 mg hver kveld i 1 uke. Dosen bør deretter økes med 25 mg/dag i intervaller på 1 uke. Hvis pasienten ikke tolererer titreringsregimet kan det benyttes lengre intervaller mellom dosejusteringene.

Enkelte pasienter kan ha nytte av en total daglig dose på 50 mg/dag. Pasienter har fått en total daglig dose på opp til 200 mg/dag. Denne dosen kan være nyttig for noen pasienter, men forsiktighet anbefales grunnet økende forekomst av bivirkninger.

*Pediatrisk populasjon*
På grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt anbefales ikke Topimax (topiramat) til behandling eller forebygging av migrene hos barn.

Generelle retningslinjer for dosering av Topimax til spesielle pasientgrupper
*Redusert nyrefunksjon*
Topiramat bør administreres med forsiktighet til pasienter med redusert nyrefunksjon ($CL_{CR}$ $\leq$ 70 ml/min) grunnet redusert plasma- og renal clearance for topiramat. Pasienter med kjent redusert nyrefunksjon kan trenge lenger tid for å nå steady state for hver dose. Halvparten av den vanlige start- og vedlikeholdsdosen anbefales (se pkt. 5.2)

Siden topiramat elimineres fra plasma ved hemodialyse bør en tilleggsdose av Topimax, tilsvarende ca halvparten av den daglige dosen, gis på hemodialysedagen til pasienter med terminal nyresvikt. Tilleggsdosen bør gis fordelt på to doser; ved oppstart og ved avslutning av hemodialysen. Tilleggsdosen kan variere avhengig av egenskapene til benyttet dialyseutstyr (se pkt. 5.2).

*Redusert leverfunksjon*
Topiramat bør administreres med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig leversvikt grunnet redusert clearance.

*Eldre*
Forutsatt at nyrefunksjonen er intakt er det ikke nødvendig å justere dosen for eldre.

Administrasjonsmåte
Topimax er tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter og som harde kapsler til oral administrering. Det anbefales ikke å dele eller knuse de filmdrasjerte tablettene. Harde kapsler er tilgjengelig for de pasientene som ikke kan svelge tabletter, f.eks. barn og eldre pasienter.

Topimax kan tas uavhengig av måltider.

## 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Migreneprofylakse under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker svært effektiv prevensjon.

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Egnet overvåking anbefales i situasjoner der det er medisinsk nødvendig med rask seponering av topiramat (se pkt 4.2).

I likhet med andre antiepileptika kan topiramat medføre at enkelte pasienter opplever en økning i anfallsfrekvens eller inntreden av nye typer anfall. Disse fenomener kan være en konsekvens av en overdose, en reduksjon i plasmakonsentrasjon av samtidig brukt antiepileptika, forverring av lidelsen eller en paradoksal effekt.

Det er svært viktig med tilstrekkelig hydrering under behandling med topiramat. Hydrering kan redusere risikoen for nefrolitiasis (se nedenfor). Tilstrekkelig hydrering før og under aktiviteter som trening eller eksponering for høye temperaturer kan redusere risikoen for varmerelaterte bivirkninger (se pkt. 4.8).

Kvinner i fertil alder
Topiramat kan forårsake fosterskade og hemmet fostervekst (liten i forhold til alder basert på svangerskapsuke og lav fødselsvekt) når det gis til en gravid kvinne. Data fra det nordamerikanske svangerskapsregisteret for antiepileptika (North American Antiepileptic Drug pregnancy registry) viste omtrent 3 ganger høyere prevalens av signifikante medfødte misdannelser med topiramat monoterapi (4,3 %), sammenlignet med en referansegruppe som ikke brukte antiepileptika (1,4 %). I tillegg indikerer data fra andre studier at det er en økt risiko for teratogene effekter forbundet med bruk av antiepileptika i kombinasjonbehandling sammenlignet med monoterapi.

Før oppstart av behandling med topiramat hos en kvinne i fertil alder bør det tas en graviditetstest og anbefales å bruke en svært sikker prevensjonsmetode (se pkt. 4.5). Pasienten skal informeres grundig om risiko forbundet med bruk av topiramat under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).

Oligohydrose
Oligohydrose (redusert svetting) er rapportert i forbindelse med bruk av topiramat. Redusert svetting og hypertermi (økt kroppstemperatur) kan oppstå, spesielt hos små barn som eksponeres for høy lufttemperatur.

Humørsvingninger/depresjon
En økt forekomst av humørsvingninger og depresjon er observert under behandling med topiramat.

Selvmord/selvmordstanker
Selvmordstanker og -atferd har vært rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika ved flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebokontrollerte studier med antiepileptika har vist en liten økning i risikoen for selvmordstanker og -atferd. Mekanismen for denne risikoen er ikke kjent, og de tilgjengelige dataene ekskluderer ikke muligheten for en økt risiko knyttet til topiramat.

I dobbeltblinde kliniske studier forekom selvmordsrelaterte hendelser (selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord) med en frekvens på 0,5% hos pasienter behandlet med topiramat (46 av 8652 behandlede pasienter) og med en nesten tre ganger høyere insidens enn for pasienter behandlet med placebo (0,2%; 8 av 4045 behandlede pasienter).

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og -atferd, og egnet behandling bør vurderes. Pasientene (og pasientenes omsorgsytere) bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom symptomer på selvmordstanker eller atferd skulle oppstå.

Alvorlige hudreaksjoner
Alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)) har blitt rapportert hos pasienter som får topiramat (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter informeres om tegn på alvorlige hudreaksjoner. Ved mistanke om SJS eller TEN skal Topimax seponeres.

Nefrolitiasis
Enkelte pasienter, særlig de med predisposisjon for nefrolitiasis, kan ha økt risiko for nyresteinsdannelse og assosierte tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller smerter i flanken.

Risikofaktorer for nefrolitiasis inkluderer tidligere steindannelse, nefrolitiasis i nærmeste familie og hyperkalsiuri (se nedenfor – Metabolsk acidose og følgesykdommer). Ingen av disse risikofaktorene kan med sikkerhet forutsi steindannelse under topiramatbehandling. I tillegg kan pasienter som bruker andre legemidler som er forbundet med nefrolitiasis ha en økt risiko.

Redusert nyrefunksjon
Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} \leq 70$ ml/minutt) bør topiramat gis med forsiktighet da plasma- og nyreclearance av topiramat er redusert. For spesifikke doseringsanbefalinger for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

Redusert leverfunksjon
Topiramat bør gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon siden topiramatclearance kan være redusert.

Akutt myopi og sekundær trangvinkelglaukomsyndrom
Et syndrom bestående av akutt myopi forbundet med sekundær trangvinkelglaukom har vært rapportert hos pasienter som har fått topiramat. Symptomene inkluderer akutt redusert synsskarphet og/eller øyesmerte. Oftalmologiske funn kan omfatte noen eller alle av følgende: myopi, mydriasis, grunt forkammer, okulær hyperemi (rødhet), koroidalløsning, retinal pigmentepitelløsning, striae på makula og økt intraokulært trykk. Dette syndromet kan være forbundet med supraciliær effusjon som resulterer i forskyvning av linsen og iris fremover med sekundær trangvinkelglaukom. Symptomene inntrer typisk innen 1 måned etter oppstart av behandlingen med topiramat. I motsetning til primær trangvinkelglaukom, som sjelden sees under 40-årsalder, er topiramatassosiert sekundær trangvinkelglaukom rapportert hos så vel pediatriske pasienter som hos voksne. Behandlingen inkluderer raskest mulig seponering av topiramat etter vurdering av behandlende lege samt egnede tiltak for å redusere intraokulært trykk. Disse tiltakene resulterer vanligvis i redusert intraokulært trykk.

Forhøyet intraokulært trykk av enhver etiologi kan føre til alvorlige følgesykdommer, blant annet permanent synstap, dersom det ikke blir behandlet.

Det må tas stilling til om pasienter med tidligere øyelidelser bør behandles med topiramat eller ikke.

Defekter i synsfeltet
Defekter i synsfeltet er rapportert hos pasienter som har fått topiramat uavhengig av forhøyet intraokulært trykk. I kliniske studier var de fleste av disse hendelsene reversible etter seponering av topiramat. Dersom defekter i synsfeltet oppstår under behandling med topiramat, bør det vurderes å seponere legemidlet.

Metabolsk acidose og følgesykdommer
Hyperkloremisk metabolsk acidose uten anion-gap (dvs. redusert serum bikarbonat under normalt referanseområde i fravær av respiratorisk alkalose) er assosiert med topiramatbehandling. Reduksjonen i serum bikarbonat skyldes den inhibitoriske effekten av topiramat på renal karbonanhydrase. Reduksjonen i bikarbonat skjer vanligvis tidlig i behandlingen selv om den kan forekomme når som helst under behandlingen. Reduksjonen er vanligvis mild til moderat (gjennomsnittlig reduksjon på 4 mmol/l ved doser på 100 mg/dag eller over hos voksne og tilnærmet 6 mg/kg/dag hos pediatriske pasienter). Pasienter har i sjeldne tilfeller opplevd reduksjon til verdier under 10 mmol/l. Tilstander eller behandlinger som predisponerer for acidose (som nyresykdom, alvorlig respiratorisk sykdom, status epilepticus, diaré, kirurgi, ketogen diett og enkelte legemidler) kan komme i tillegg til den bikarbonatsenkende effekten av topiramat.

Kronisk, ubehandlet metabolsk acidose øker risikoen for nefrolitiasis og nefrokalsinose og kan potensielt føre til osteopeni (se ovenfor – Nefrolitiasis).

Kronisk metabolsk acidose hos pediatriske pasienter kan redusere veksthastigheten. Effekten av topiramat på benrelaterte følgesykdommer har ikke blitt systematisk undersøkt i voksen populasjon. En ettårig, åpen studie hos pediatriske pasienter i alderen 6 til 15 år er utført (se pkt 5.1).

Avhengig av underliggende forhold anbefales hensiktsmessig utredning, inkludert serum bikarbonatnivå, ved topiramatbehandling. Ved tegn eller symptomer (f.eks. Kussmauls respirasjon, dyspné, anoreksi, kvalme, oppkast, uttalt tretthet, takykardi eller arytmi) som indikerer metabolsk acidose, anbefales måling av serum bikarbonat. Hvis metabolsk acidose utvikles og vedvarer bør en dosereduksjon eller seponering av topiramat vurderes (ved bruk av gradvis dosejustering).

Topiramat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander, eller som er under behandling, som representerer en risiko for at metabolsk acidose oppstår.

Svekkelse av kognitiv funksjon
Kognitiv svekkelse ved epilepsi er multifaktoriell og kan skyldes underliggende etiologi, som følge av epilepsi eller antiepileptisk behandling. Det har vært rapporter i litteraturen om svekkelse av kognitiv funksjon hos voksne på topiramatbehandling, som krevde dosereduksjon eller seponering av behandlingen. Studier vedrørende kognitivt utfall hos barn behandlet med topiramat er imidlertid utilstrekkelige, og dets effekt i denne sammenheng må utredes bedre.

Hyperammonemi og encefalopati
Hyperammonemi med eller uten encefalopati er rapportert ved topiramatbehandling (se pkt. 4.8). Risikoen for hyperammonemi med topiramat synes å være doserelatert. Hyperammonemi er rapportert hyppigere når topiramat brukes sammen med valproinsyre (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som får uforklarlig letargi eller endringer i mental status i forbindelse med topiramat monoterapi eller tilleggsbehandling, anbefales det å vurdere hyperammonemisk encefalopati og måle ammoniakknivåer.

Kosttilskudd
Enkelte pasienter kan oppleve vekttap under behandling med topiramat. Det anbefales at pasienter som behandles med topiramat kontrolleres med hensyn til vekttap. Dersom pasienten taper vekt under behandling med topiramat, bør det vurderes å gi kosttilskudd eller å øke matinntaket.

Laktoseintoleranse
Topimax tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium
Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som "natriumfritt".

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av Topimax på andre antiepileptika
Tillegg av Topimax til andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproinsyre, fenobarbital, primidon) har ingen effekt på steady-state plasmakonsentrasjonen til disse, med unntak av hos enkelte pasienter der tillegg av Topimax til fenytoin kan føre til en økt plasmakonsentrasjon av fenytoin. Dette kan skyldes hemming av en spesifikk polymorf isoform av et enzym (CYP2C19). Som en følge av dette bør fenytoinnivået monitoreres hos alle pasienter som står på fenytoin og som viser kliniske tegn eller symptomer på toksisitet.

En farmakokinetisk interaksjonsstudie av pasienter med epilepsi indikerte at tillegg av topiramat til lamotrigin ikke hadde effekt på steady-state plasmakonsentrasjonen av lamotrigin ved topiramatdoser på 100 til 400 mg/dag. I tillegg var det ingen endring i steady-state plasmakonsentrasjonen av topiramat under eller etter seponering av lamotriginbehandlingen (gjennomsnittlig dose på 327 mg/dag).

Topiramat hemmer enzymet CYP 2C19 og kan påvirke andre substanser som metaboliseres via dette enzymet (f.eks diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).

Effekten av andre antiepileptika på Topimax

Fenytoin og karbamazepin reduserer plasmakonsentrasjonen av topiramat. Tillegg eller seponering av fenytoin eller karbamazepin ved behandling med Topimax kan kreve dosejustering av sistenevnte. Dette bør gjøres ved titrering til klinisk effekt. Tillegg eller seponering av valproinsyre gir ingen klinisk signifikante endringer i plasmakonsentrasjonen av Topimax og berettiger derfor ikke dosejustering av Topimax. Resultatet av disse interaksjonene er summert under:

| **Antiepileptika gitt samtidig** | **Konsentrasjon av antiepileptika** | **Konsentrasjon av Topimax** |
|---|---|---|
| Fenytoin | ↔** | ↓ |
| Karbamazepin (CBZ) | ↔ | ↓ |
| Valproinsyre | ↔ | ↔ |
| Lamotrigin | ↔ | ↔ |
| Fenobarbital | ↔ | NS |
| Primidon | ↔ | NS |

↔ = Ingen effekt på plasmakonsentrasjonen (≤ 15 % endring)
** = Økt plasmakonsentrasjon hos enkelte pasienter
↓ = Redusert plasmakonsentrasjon
NS = Ikke undersøkt (Not studied)

Andre legemiddelinteraksjoner

*Digoksin*

I en enkeltdosestudie ble arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for digoksin i serum redusert med 12 % på grunn av samtidig administrering av Topimax. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ikke fastslått. Når Topimax legges til eller seponeres hos pasienter som står på digoksin bør man være ekstra påpasselig med den rutinemessige monitoreringen av serumdigoksin.

*CNS-depressiva*

Samtidig administrering av Topimax og alkohol eller andre CNS-depressiva har ikke blitt undersøkt i kliniske studier. Topimax anbefales ikke brukt samtidig med alkohol eller andre CNS-depressiva.

*Johannesurt (Hypericum perforatum)*

Samtidig administrering av topiramat og Johannesurt kan medføre risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert effekt. Det finnes ingen kliniske studier med vurdering av en potensiell interaksjon.

*Orale prevensjonsmidler*

I en farmakokinetisk interaksjonsstudie hos friske frivillige som samtidig fikk et oralt prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen inneholdende 1 mg noretindron (NET) pluss 35 µg etinyløstradiol (EE), ble Topimax i doser på 50 til 200 mg/dag og uten andre legemidler til stede, ikke forbundet med statistisk signifikante endringer i gjennomsnittlig eksponering (AUC) for noen av komponentene i det orale prevensjonsmiddelet. I en annen studie var eksponering for EE statistisk signifikant redusert ved doser på 200, 400 og 800 mg/dag (henholdsvis 18 %, 21 % og 30 %) når gitt som tilleggsbehandling hos epilepsipasienter som fikk valproinsyre. Topimax (50-200 mg/dag til friske frivillige og 200-800 mg/dag til epilepsipasienter) hadde ingen signifikant påvirkning på eksponering overfor NET i noen av de to studiene. Selv om det var en doseavhengig reduksjon i EE-eksponeringen ved doser mellom 200-800 mg/dag (til epilepsipasienter), var det ingen signifikant doseavhengig endring i EE-eksponeringen ved doser på 50-200 mg/dag (til friske frivillige). Den kliniske betydningen av de observerte endringene er ikke kjent. Muligheten for redusert kontraseptiv effekt og økt gjennombruddsblødning bør vurderes for pasienter som tar orale prevensjonsmidler av kombinasjonstypen sammen med Topimax. Pasienter som bruker østrogenholdige prevensjonsmidler bør oppfordres til å rapportere enhver endring i blødningsmønsteret. Kontraseptiv effekt kan være redusert selv om gjennombruddsblødninger ikke forekommer.

*Litium*
Hos friske frivillige ble det observert en reduksjon (18 % for AUC) i systemisk eksponering overfor litium ved samtidig administrering av topiramat 200 mg/dag. Hos pasienter med bipolare lidelser var farmakokinetikken til litium upåvirket under behandling med topiramatdoser på 200 mg/dag. Det ble imidlertid observert en økning i systemisk eksponering (26 % for AUC) etter topiramatdoser på opp til 600 mg/dag. Litiumnivået bør monitoreres når det gis samtidig med topiramat.

*Risperidon*
Legemiddelinteraksjonsstudier utført under enkeltdosebetingelser hos friske frivillige og flerdosebetingelser hos pasienter med bipolar lidelse ga lignende resultater. Når gitt samtidig med topiramat i gradvis økende doser på 100, 250 og 400 mg/dag var det en reduksjon i systemisk eksponering (henholdsvis 16 % og 33 % ved steady-state AUC for doser på 250 og 400 mg/dag) av risperidon (gitt i doser på 1 til 6 mg/dag). Forskjell i AUC for den totale aktive fraksjonen av risperidon alene og for kombinasjonsbehandling med topiramat var imidlertid ikke statistisk signifikant. Det ble observert minimale endringer i farmakokinetikken til den totale aktive fraksjonen (risperidon pluss 9-hydroksyrisperidon) og ingen endringer for 9-hydroksyrisperidon. Det var ingen signifikante endringer i den systemiske eksponeringen overfor total aktiv fraksjon av risperidon eller av topiramat. Ved tillegg av topiramat til etablert behandling med risperidon (1-6 mg/dag), ble bivirkninger rapportert oftere enn før topiramat (250-400 mg/dag) ble introdusert (henholdsvis 90 % og 54 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene når topiramat ble lagt til behandling med risperidon var søvnighet (27 % og 12 %), parestesier (22 % og 0 %) og kvalme (hhv 18 % og 9 %).

*Hydroklortiazid (HCTZ)*
En legemiddelinteraksjonsstudie utført hos friske frivillige evaluerte steady-state farmakokinetikken til HCTZ (25 mg hver 24. time) og topiramat (96 mg hver 12. time) når de ble gitt alene og samtidig. Resultatene fra denne studien indikerer at $C_{maks}$ for topiramat øker med 27 % og AUC øker med 29 % når HCTZ blir lagt til topiramat. Den kliniske betydningen av denne endringen er ikke kjent. Tillegg av HCTZ til topiramatbehandling kan kreve justering av topiramatdosen. Steady-state farmakokinetikken til HCTZ ble ikke signifikant påvirket av samtidig administrering av topiramat. Kliniske laboratorieprøver indikerte reduksjon i serumkalium etter administrering av topiramat eller HCTZ. Denne var større når HCTZ og topiramat ble gitt i kombinasjon.

*Metformin*
En legemiddelinteraksjonsstudie utført hos friske frivillige evaluerte steady-state farmakokinetikken til metformin og topiramat i plasma når metformin ble gitt alene og når metformin og topiramat ble gitt samtidig. Resultatene fra denne studien indikerte at gjennomsnittlig $C_{maks}$ og gjennomsnittlig $AUC_{0\text{-}12timer}$ for metformin økte med henholdsvis 18 % og 25 %, mens gjennomsnittlig CL/F ble redusert med 20 % når metformin ble gitt samtidig med topiramat. Topiramat påvirket ikke $t_{maks}$ for metformin. Den kliniske relevansen av effekten av topiramat på farmakokinetikken til metformin er uklar. Oral plasma clearance av topiramat synes å være redusert når den gis samtidig med metformin. Graden av endring i clearance er ikke kjent. Det er ikke kjent om effekten av metformin på farmakokinetikken til topiramat har klinisk betydning.

Når Topiramat legges til eller seponeres hos pasienter som står på metforminbehandling, bør man være ekstra påpasselig med den rutinemessige monitoreringen for å sikre tilfredsstillende kontroll av diabetessykdommen.

*Pioglitazon*
En legemiddelinteraksjonsstudie utført hos friske frivillige evaluerte farmakokinetikken til topiramat og pioglitazon ved steady-state når gitt alene og samtidig. Det ble observert en reduksjon i $AUC_{\tau,ss}$ for pioglitazon på 15 %, mens ingen endring ble observert i $C_{maks,ss}$. Dette funnet var ikke statistisk signifikant. I tillegg ble det observert en reduksjon i $C_{maks,ss}$ og $AUC_{\tau,ss}$ på henholdsvis 13 % og 16 % for den aktive hydroksymetabolitten, så vel som en reduksjon på 60 % i $C_{maks,ss}$ og $AUC_{\tau,ss}$ for den aktive ketometabolitten. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke kjent. Når Topimax blir lagt til pioglitazonbehandling eller pioglitazon blir lagt til behandling med Topimax bør man være ekstra påpasselig med rutinemessig monitorering av pasientene for å sikre tilfredsstillende kontroll med diabetessykdommen.

*Glibenklamid*
En legemiddelinteraksjonsstudie utført hos pasienter med type 2 diabetes evaluerte farmakokinetikken for glibenklamid (5 mg/dag) ved steady-state alene og sammen med topiramat (150 mg/dag). Ved administrering av topiramat var det en reduksjon i glibenklamid $AUC_{24}$ på 25 %. Systemisk eksponering overfor de aktive metabolittene 4-*trans*-hydroksyglibenklamid (M1) og 3-*cis*-hydroksyglibenklamid (M2) ble også redusert med henholdsvis 13 % og 15 %. Farmakokinetikken til topiramat ved steady-state ble ikke påvirket av samtidig administrering av glibenklamid.

Når topiramat blir lagt til glibenklamidbehandling eller glibenklamid blir lagt til topiramatbehandling, bør man være ekstra påpasselig med rutinemessig monitorering av pasientene for å sikre tilstrekkelig kontroll med diabetessykdommen deres.

Andre former for interaksjon
*Midler som predisponerer for nefrolitiasis*
Topimax kan øke risikoen for nefrolitiasis når brukt samtidig med andre midler som predisponerer for nefrolitiasis. Når man bruker Topimax bør slike midler unngås siden de kan skape et fysiologisk miljø som øker risikoen for nyresteinsdannelse.

*Valproinsyre*
Samtidig administrering av topiramat og valproinsyre er forbundet med hyperammonemi med eller uten encefalopati hos pasienter som har tålt ett av legemidlene alene. I de fleste tilfellene avtok symptomene og tegnene når ett av legemidlene ble seponert (se pkt. 4.4 og 4.8). Denne bivirkningen skyldes ikke en farmakokinetisk interaksjon.

Hypotermi, definert som et utilsiktet fall i kroppstemperaturen til <35°C, er rapportert i forbindelse med samtidig bruk av topiramat og valproinsyre (VPA), både i nærvær og fravær av hyperammonemi. Denne bivirkningen hos pasienter som bruker topiramat og valproat samtidig kan oppstå etter oppstart av topiramatbehandling eller etter økning av døgndosen av topiramat.

*Warfarin*
Redusert protrombintid/internasjonal normalisert ratio (PT/INR) er rapportert hos pasienter behandlet med topiramat i kombinasjon med warfarin. INR skal derfor overvåkes nøye hos pasienter som samtidig behandles med topiramat og warfarin.

Andre farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier
Kliniske studier er utført for å vurdere potensielle farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner mellom topiramat og andre midler. Endringer i $C_{maks}$ eller AUC som et resultat av interaksjonene er summert nedenfor. Andre kolonne (konsentrasjon av samtidig legemiddel) beskriver endring i konsentrasjonen av legemidlet som gis samtidig, angitt i første kolonne, når topiramat blir lagt til. Tredje kolonne (topiramatkonsentrasjon) beskriver hvordan konsentrasjonen av topiramat endres ved samtidig administrering av legemidlet angitt i første kolonne.

| **Oppsummering av resultatene fra andre kliniske farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier** | | |
|---|---|---|
| **Samtidig legemiddel** | **Konsentrasjon av samtidig legemiddel[a]** | **Topiramatkonsentrasjon[a]** |
| Amitriptylin | ↔ 20 % økning i $C_{maks}$ og AUC for metabolitten nortriptylin | NS |
| Dihydroergotamin (oralt og subkutant) | ↔ | ↔ |
| Haloperidol | ↔ 31 % økning i AUC for den reduserte metabolitten | NS |

| | | |
|---|---|---|
| Propranolol | ↔ 17 % økning i $C_{maks}$ for 4-OH propranolol (TPM 50 mg q12h) | 9 % og 16 % økning i $C_{maks}$, 9 % og 17 % økning i AUC (hhv 40 og 80 mg propranolol q12h) |
| Sumatriptan (oralt og subkutant) | ↔ | NS |
| Pizotifen | ↔ | ↔ |
| Diltiazem | 25 % reduksjon av AUC for diltiazem og 18 % reduksjon i DEA, og ↔ for DEM* | 20 % økning i AUC |
| Venlafaksin | ↔ | ↔ |
| Flunarizin | 16 % økning i AUC (TPM 50 mg q12h)[b] | ↔ |

[a] = %-verdier er endringene i gjennomsnittlig $C_{maks}$ eller AUC under behandling med hensyn til monoterapi
↔ = Ingen effekt på $C_{maks}$ og AUC (≤ 15 % endring) for morsubstans
NS = Ikke undersøkt (Not studied)
*DEA = desacetyldiltiazem, DEM = N-demetyldiltiazem
[b] = AUC for flunarizin økte med 14 % hos individer som tok flunarizin alene. Økt eksponering kan tilskrives akkumulering under oppnåelse av steady-state.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

*Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt*

Det bør gis spesialistråd til kvinner i fertil alder. Behov for behandling med antiepileptika bør overveies når en kvinne planlegger å bli gravid. Hos kvinner som behandles for epilepsi, bør brå seponering av antiepileptika unngås da dette kan medføre gjennombruddsanfall som kan få alvorlige følger for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de involverte antiepileptika.

*Risiko relatert til topiramat*

Topiramat var teratogent hos mus, rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Topiramat passerer placentabarrieren hos rotter.

Hos mennesker passerer topiramat placenta, og det er rapportert tilsvarende konsentrasjoner i navlestrengs- og mors blod.

Kliniske data fra svangerskapsregistre indikerer at spedbarn eksponert for topiramat monoterapi har:

- En økt risiko for medfødte misdannelser (spesielt leppe/gane-spalte, hypospadi og anomalier som omfatter ulike kroppsdeler) etter eksponering i første trimester. Svangerskapsregisteret til "North American Antiepileptic Drug" viste omtrent tre ganger høyere prevalens av signifikante medfødte misdannelser med topiramat monoterapi (4,3 %) sammenlignet med en referansegruppe som ikke brukte antiepileptika (1,4 %). I tillegg indikerer data fra andre studier på at det er en økt risiko for teratogene effekter forbundet med bruk av antiepileptika i kombinasjonsbehandling sammenlignet med monoterapi. Risikoen er rapportert å være doseavhengig. Effekter ble observert ved alle doser. Hos kvinner behandlet med topiramat, som har fått et barn med en medfødt misdannelse, synes det å være en økt risiko for misdannelser i påfølgende svangerskap med eksponering for topiramat.
- En høyere prevalens av lav fødselsvekt (<2500 gram) sammenlignet med en referansegruppe.
- En økt prevalens av å være små i forhold til alder basert på svangerskapsuke (definert som fødselsvekt under 10.persentilen korrigert for svangerskapsuke, stratifisert etter kjønn). Følgene av disse funnene på lang sikt kunne ikke anslås.

*Indikasjonen epilepsi*

Det anbefales å vurdere alternative terapivalg hos kvinner i fertil alder. Dersom topiramat brukes hos kvinner i fertil alder, anbefales bruk av svært effektiv prevensjon (se pkt. 4.5), samt at kvinnen

informeres grundig om kjent risiko for ukontrollert epilepsi under svangerskapet og legemidlets potensielle risiko for fosteret. Dersom en kvinne planlegger å bli gravid, anbefales et legebesøk før befruktning for å revurdere behandlingen og for å vurdere andre terapeivalg. Ved bruk i første trimester bør grundig prenatal overvåking gjennomføres.

*Indikasjonen migreneprofylakse*
Topiramat er kontraindisert under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektiv prevensjon (se pkt. 4.3 og 4.5).

Amming
Dyrestudier har vist at topiramat skilles ut i melk. Utskillelse av topiramat i morsmelk hos mennesker er ikke undersøkt i kliniske studier. Begrensede observasjoner av pasienter i kontrollerte studier tyder på en betydelig utskillelse av topiramat i morsmelk hos mennesker. Effekter som er observert hos nyfødte/spedbarn ammet av behandlede mødre omfatter diaré, døsighet, irritabilitet og utilstrekkelig vektøkning. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling med topiramat for moren, må det derfor tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandling med topiramat skal avsluttes/avstås fra (se pkt. 4.4).

Fertilitet
Dyrestudier har ikke vist at topiramat påvirker fertilitet (se pkt. 5.3). Det har ikke blitt fastlått om topiramat påvirker fertilitet hos mennesker.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Topimax har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Topiramat virker på sentralnervesystemet og kan gi døsighet, svimmelhet eller andre lignende symptomer. Det kan også forårsake synsforstyrrelse og/eller tåkesyn. Særlig inntil pasientens individuelle erfaring med legemidlet er kjent kan disse bivirkningene potensielt være farlige for pasienter som bruker kjøretøy eller betjener maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til topiramat ble evaluert ut fra en klinisk studiedatabase som bestod av henholdsvis 4111 pasienter (3182 på topiramat og 929 på placebo) som deltok i 20 dobbeltblindede studier og 2847 pasienter som deltok i 34 åpne studier, der topiramat ble brukt som tilleggsbehandling ved primære generaliserte tonisk-kloniske anfall, partielle epileptiske anfall, anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom, monoterapi ved nylig diagnostisert epilepsi eller som migreneprofylakse. De fleste bivirkningene hadde en alvorlighetsgrad fra mild til moderat. Bivirkninger som ble identifisert i kliniske studier og etter markedsføring (merket med "*") er angitt etter insidens i kliniske studier i tabell 1. Følgende frekvensangivelser er benyttet:

| | |
|---|---|
| Svært vanlige | ≥1/10 |
| Vanlige | ≥1/100 til <1/10 |
| Mindre vanlige | ≥1/1000 til <1/100 |
| Sjeldne | ≥1/10 000 til <1/1000 |
| Ikke kjent | kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data |

De vanligste bivirkningene (de med en insidens på >5 % og med større insidens enn for placebo for minst 1 indikasjon i de dobbeltblindede kontrollerte kliniske studiene med topiramat) inkluderer: anoreksi, redusert appetitt, bradyfreni, depresjon, språkuttrykksproblemer, insomnia, unormal koordinasjon, oppmerksomhetsproblemer, svimmelhet, dysartri, dysgeusi, hypoestesi, letargi, svekket hukommelse, nystagmus, parestesi, somnolens, tremor, diplopi, tåkesyn, diaré, kvalme, fatigue, irritabilitet og vekttap.

**Tabell 1: Bivirkninger ved topiramat**

| **Organklasse-system** | **Svært vanlige** | **Vanlige** | **Mindre vanlige** | **Sjeldne** | **Ikke kjent** |
|---|---|---|---|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | nasofaryngitt* | | | | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | | nnemi | leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili | nøytropeni* | |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | hypersensitivitet | | | allergisk ødem* |
| Stoffskifte- og ernæringsbeting-ede sykdommer | | anoreksi, redusert appetitt | metabolsk acidose, hypokalemi, økt appetitt, polydipsi | hyperkloremisk acidose, hyperammonemi*, hyperammonemisk encefalopati* | |
| Psykiatriske lidelser | depresjon | bradyfreni, insomnia, språkuttrykks-problemer, angst, forvirret tilstand, desorientering, aggresjon, humørendring, agitasjon, humørsvingninger, nedtrykthet, sinne, unormal oppførsel | selvmordstanker, selvmordsforsøk, hallusinasjon, psykotisk tilstand, hørselshallusinasjon, synshallusinasjon, apati, mangel på spontantale, søvnforstyrrelse, affektlabilitet, redusert libido, rastløshet, gråting, dysfemi, euforisk humør, paranoia, perseverasjon, panikkanfall, gråtkvalthet, leseforstyrrelse, initial insomni, flat affekt, unormale tanker, tap av libido, apatisk, midt insomnia, distraherbarhet, oppvåkning tidlig om morgenen, panikkreaksjon, oppløftet sinnsstemning | mani, paniske forstyrrelser, føle seg fortvilet*, hypomani | |
| Nevrologiske sykdommer | parestesi, somnolens, svimmelhet | oppmerksomhets-forstyrrelse, svekket hukommelse, amnesi, kognitiv forstyrrelse, mental svekkelse, svekket psykomotorisk evne, krampe, unormal koordinasjon, tremor, letargi, hypoestesi, nystagmus, dysgeusi, balanseforstyr-relse, dysartri, intensjonstremor, | svekket bevissthetsnivå,, grand mal anfall, defekt synsfelt, komplekse partielle anfall, talevansker, psykomotorisk hyperaktivitet, synkope, sensorisk forstyrrelse, sikling, hypersomni, afasi, gjentagende tale, hypokinesi, dyskinesi, postural svimmelhet, dårlig søvnkvalitet, brennende følelse, sensorisk tap, parosmi, lillehjernesyndrom, | apraksi, forstyrrelse i døgnrytmen, hyperestesi, hyposmi, anosmi, essensiell tremor, akinesi, manglende respons på stimuli | |

| Tabell 1: Bivirkninger ved topiramat | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Organklasse-system** | **Svært vanlige** | **Vanlige** | **Mindre vanlige** | **Sjeldne** | **Ikke kjent** |
| | | sedasjon | dysestesi, hypogeusi, stupor, klossethet, aura, ageusi, dysgrafi, dysfasi, perifer nevropati, presynkope, dystoni, parestesier | | |
| Øyesykdommer | | sløret syn, diplopi, synsforstyrrelse | redusert synsskarphet, skotom, myopi*, unormal følelse i øyet*, tørre øyne, fotofobi, blefarospasme, økt tåreflom, fotopsi, mydriasis, presbyopi | unilateral blindhet, forbigående blindhet, glaukom, akkommodasj-onsforstyrrelser, endret dybdesyn, sikksakkscotom, øyelokksødem*, nattblindhet, amblyopi | trangvinkel-glaukom*, makulopati*, forstyrret øyebevegelse*, konjunktivalt ødem*, uveitt |
| Sykdommer i øre og labyrint | | vertigo, tinnitus, øresmerter | døvhet, unilateral døvhet,nevrosensorisk døvhet, ubehag i øret, svekket hørsel | | |
| Hjertesykdommer | | | bradykardi, sinus bradykardi palpitasjoner | | |
| Karsykdommer | | | hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rødming, hetetokt | raynauds fenomen | |
| Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum | | dyspné, epistaksis, nasal kongestion, rhinorré, hoste* | anstrengelsesdyspné, hypersekresjon fra nesebihulene, dysfoni | | |
| Gastrointestinale sykdommer | kvalme diaré | oppkast, forstoppelse, øvre abdominalsmerte, dyspepsi, abdominalsmerte, munntørrhet, oral parestesi, mageubehag, gastritt, abdominalt ubehag | pankreatitt, flatulens, gastroøsofagal reflukssykdom, nedre abdominalsmerte, oral hypoestesi, tannkjøttblødning, abdominal distensjon, epigastrisk ubehag, abdominal ømhet, hypersekresjon av spytt, oral smerte, dårlig ånde, glossodyni | | |
| Sykdommer i lever og galleveier | | | | hepatitt, leversvikt | |
| Hud- og underhuds-sykdommer | | alopesi, utslett, kløe | anhidrose, facial hypoestesi, urtikaria, erytem, generell kløe, makulært utslett, misfarging av hud, allergisk dermatitt, hovent ansikt | Stevens-Johnson syndrom*, erythema multiforme*, unormal hudlukt, periorbitalt ødem*, lokalisert urtikaria | toksisk epidermal nekrolyse* |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | artralgi, muskelspasmer, myalgi muskeltrekning, | hovne ledd*, stivhet i muskler og skjelett smerter i flanken, muskeltretthet | ubehag i lemmene* | |

| Tabell 1: Bivirkninger ved topiramat | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Organklasse-system** | **Svært vanlige** | **Vanlige** | **Mindre vanlige** | **Sjeldne** | **Ikke kjent** |
| | | muskelsvakhet, muskel-skjelett-brystsmerte | | | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | nefrolitiasis, pollakiuri, dysuri, nefrokalsinose* | urinstein, urininkontinens, hematuri, inkontinens, plutselig vannlatingstrang, nyrekolikk, nyresmerter | urinrørstein, renal tubulær acidose* | |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | | | erektil dysfunksjon, seksuell dysfunksjon | | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet | fatigue | pyreksi, asteni, irritabilitet, forstyrret ganglag, følelse av unormalhet, generell sykdomsfølelse | hypertermi, tørste, influensalignende sykdom*, treghet, perifer kulde, føle seg full, føle seg anspent | ansiktsødem | |
| Undersøkelser | vekttap | vektøkning* | tilstedeværelse av krystalluri, unormal tandemtest av ganglaget, redusert antall hvite blodlegemer, økte leverenzymer | redusert bikarbonatnivå i blodet | |
| Sosiale forhold | | | lærevansker | | |

* identifisert som en bivirkning i spontanrapporter etter markedsføring. Frekvensen ble beregnet ut fra insidensen i kliniske studier, eller ble beregnet dersom hendelsen ikke forekom i kliniske studier.

Medfødte misdannelser og hemming av fostervekst (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger i dobbeltblindede kontrollerte studier som ble rapportert hyppigere (≥ 2 ganger) hos barn enn hos voksne inkluderer:

- Nedsatt appetitt
- Økt appetitt
- Hyperkloremisk acidose
- Hypokalemi
- Unormal oppførsel
- Aggresjon
- Apati
- Initial insomni
- Selvmordstanker
- Oppmerksomhetsproblemer
- Letargi
- Døgnrytme søvnforstyrrelse
- Dårlig søvnkvalitet
- Økt tåreflom
- Sinus bradykardi
- Følelse av unormalhet
- Forstyrrelser i ganglaget

Bivirkninger i dobbeltblindede kontrollerte studier som ble rapportert hos barn, men ikke hos voksne inkluderer:

- Eosinofili
- Psykomotorisk hyperaktivitet
- Vertigo
- Oppkast
- Hypertermi
- Pyreksi
- Lærevansker

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

### 4.9 Overdosering

Tegn og symptomer
Overdoser av topiramat er rapportert. Tegn og symptomer inkluderer kramper, søvnighet, taleforstyrrelser, sløret syn, diplopi, åndssvekkelse, døsighet, unormal koordinasjon, stupor, hypotensjon, abdominal smerte, agitasjon, svimmelhet og depresjon. I de fleste tilfellene var de kliniske konsekvensene ikke alvorlige, men dødsfall er rapportert etter overdoser med polyfarmasi, inkludert topiramat.

Overdoser av topiramat kan medføre alvorlig metabolsk acidose (se pkt. 4.4).

Behandling
Ved overdose skal topiramat seponeres og generell støttebehandling gis til klinisk toksisitet reduseres eller går tilbake. Pasienten skal hydreres godt. Hemodialyse har vist seg å være en effektiv måte å fjerne topiramat fra kroppen på. Andre tiltak kan også gjennomføres etter legens skjønn.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX11.

Topiramat er klassifisert som et sulfamatsubstituert monosakkarid. Den nøyaktige mekanismen for hvordan topiramat utøver sin effekt mot anfall og som migreneprofylakse er ikke kjent. Elektrofysiologiske og biokjemiske studier på kultiverte nevroner har identifisert tre egenskaper som kan bidra til den antiepileptiske effekten av topiramat.

Repetitive aksjonspotensialer utløst av en vedvarende depolarisering av nevronene ble blokkert av topiramat på en tidsavhengig måte, noe som kan tyde på en tilstandsavhengig natriumkanalblokkerende effekt. Topiramat økte hyppigheten av γ-aminobutyrat (GABA)-aktivering av $GABA_A$-reseptorer og forsterket GABA sin evne til å indusere en strøm av kloridioner inn i nevronene, noe som kan tyde på at topiramat potenserer aktiviteten til denne inhibitoriske nevrotransmittoren.

Denne effekten ble ikke blokkert av flumazenil, en benzodiazepine antagonist, og topiramat økte heller ikke tiden kanalen var åpen, noe som skiller topiramat fra barbiturater som modulerer $GABA_A$-reseptorer.

Fordi den antiepileptiske profilen til topiramat skiller seg markant fra profilen til benzodiazepin kan den modulere en benzodiazepin-ufølsom subtype av $GABA_A$-reseptorer. Topiramat motvirket kainats

evne til å aktivere kainat/AMPA (α -amino-3-hydroksy-5-metylisoksazol-4-propionsyre) subtypen av eksitatoriske aminosyrereseptorer (glutamat), men hadde tilsynelatende ingen effekt på aktiviteten av N-metyl-D-aspartat (NMDA) på NMDA-reseptor subtypene. Disse effektene av topiramat var konsentrasjonsavhengige i området 1 µM til 200 µM, med minst aktivitet observert fra 1 µM til 10 µM.

I tillegg hemmer topiramat enkelte isoenzymer av karbonanhydrase. Den farmakologiske effekten er mye svakere enn for acetazolamid, en kjent karbonanhydrasehemmer, og antas ikke å være en viktig del av den antiepileptiske aktiviteten til topiramat.

I dyrestudier viser topiramat krampestillende effekt i maksimale elektrosjokk anfallstester (MES) hos rotte og mus, og er effektiv i epilepsimodeller hos gnagere der toniske og absenslignende anfall hos spontanepileptiske rotter (SER) og toniske og kloniske anfall indusert ved stimulering av amygdala eller ved total iskemi hos rotter er inkludert. Topiramat er bare delvis effektiv i blokkering av kloniske anfall indusert av $GABA_A$-reseptorantagonisten pentylentetrazol.

Studier av mus som fikk topiramat samtidig med karbamazepin eller fenobarbital viste synergetisk krampestillende aktivitet, mens kombinasjon med fenytoin viste additiv krampestillende aktivitet. Velkontrollerte add-on studier har ikke vist noen korrelasjon mellom laveste plasmakonsentrasjon av topiramat og den kliniske effekten. Toleranse hos mennesker er ikke vist.

Absenser
To små studier med én behandlingsgruppe ble gjennomført med barn i alderen 4-11 år (CAPSS-326 og TOPAMAT-ABS-001). Den ene inkluderte 5 barn og den andre inkluderte 12 barn før den ble stoppet tidlig på grunn av manglende terapeutisk respons. Dosene som ble brukt i disse studiene var inntil ca. 12 mg/kg i studie TOPAMAT-ABS-001 og maksimalt det laveste av 9 mg/kg/døgn eller 400 mg/døgn i studie CAPSS-326. Disse studiene ga ikke tilstrekkelige holdepunkter til å konkludere vedrørende effekt og sikkerhet i den pediatriske populasjonen.

Monoterapi til pediatriske pasienter i alderen 6 til 15 år med ny eller nylig epilepsi
En ettårig, åpen studie hos pediatriske pasienter i alderen 6 til 15 år som inkluderte 63 forsøkspersoner med nylig eller ny forekomst av epilepsi, ble utført for å vurdere effekt av topiramat (28 forsøkspersoner) sammenlignet med levetiracetam på vekst, utvikling og benmineralisering. Vedvarende vekst ble observert i begge behandlingsgrupper, men topiramatgruppen viste statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlig årlig endring fra baseline i kroppsvekt og bentetthet sammenlignet med levetiracetamgruppen. En tilsvarende trend ble også observert for høyde og hastighet av høydevekst, men dette var ikke statistisk signifikant. Vekstrelaterte endringer var ikke klinisk signifikante eller behandlingsbegrensende. Andre medvirkende faktorer kan ikke utelukkes.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den filmdrasjerte tabletten og hard kapsel er bioekvivalente formuleringer.

Sammenlignet med andre antiepileptika viser farmakokinetikkprofilen til topiramat en lang plasmahalveringstid, lineær farmakokinetikk, hovedsakelig renal clearance, fravær av betydelig proteinbinding og mangel på klinisk relevante aktive metabolitter.

Topiramat er ingen potent induser av legemiddelmetaboliserende enzymer, kan gis uavhengig av måltider og rutinemessig monitorering av plasmakonsentrasjonen av topiramat er ikke nødvendig. I kliniske studier var det ingen konsistente forhold mellom plasmakonsentrasjon og effekt eller bivirkninger.

Absorpsjon
Topiramat absorberes hurtig og godt. Etter oral administrering av 100 mg topiramat til friske individer ble en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{maks}$) på 1,5 µg/ml oppnådd innen 2 til 3 timer ($T_{maks}$).

Basert på gjenvinning av radioaktivitet fra urin var den gjennomsnittlige absorpsjonsgraden av en oral dose på 100 mg $^{14}$C-topiramat på minst 81 %. Mat hadde ingen klinisk signifikant effekt på biotilgjengeligheten av topiramat.

Distribusjon
Vanligvis er 13 til 17 % av topiramat bundet til plasmaproteiner. Det er oppdaget et lavkapasitets bindingssete for topiramat som er mettbart ved plasmakonsentrasjoner over 4 µg/ml i/på erytrocytter. Distribusjonsvolumet varierte omvendt av dosen. Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum var 0,80 til 0,55 l/kg for en enkelt dose på 100 til 1200 mg. Det ble oppdaget at kjønn hadde effekt på distribusjonsvolumet, med verdier for kvinner på ca 50 % av verdiene for menn. Dette ble tilskrevet en høyere andel kroppsfett hos kvinnelige pasienter, og har ingen klinisk betydning.

Biotransformasjon
Topiramat metaboliseres ikke i stor utstrekning hos friske frivillige (~20 %). Hos pasienter som får samtidig antiepileptisk behandling med kjente indusere av legemiddelmetaboliserende enzymer metaboliseres opp til 50 %. Seks metabolitter dannet via hydroksylering, hydrolyse og glukuronidering er isolert, karakterisert og identifisert fra human plasma, urin og fæces. Hver metabolitt representerer mindre enn 3 % av den totale radioaktiviteten som er skilt ut etter administrering av $^{14}$C-topiramat. To metabolitter som beholdt mesteparten av strukturen til topiramat ble testet og funnet å ha lite eller ingen krampestillende aktivitet.

Eliminasjon
Den viktigste humane eliminasjonsveien for uendret topiramat og dens metabolitter er via nyrene (minst 81 % av dosen). Tilnærmet 66 % av en dose med $^{14}$C-topiramat ble skilt ut uendret i urinen innen fire dager. Etter dosering av topiramat med 50 og 100 mg to ganger daglig var gjennomsnittlig renal clearance på henholdsvis ca. 18 ml/min og 17 ml/min. Det foreligger bevis for renal tubulær reabsorpsjon av topiramat. Dette støttes av studier hos rotter der topiramat ble gitt samtidig med probenecid, der det ble sett en signifikant økning i renal clearance av topiramat. Human plasmaclearance er generelt tilnærmet 20 til 30 ml/min etter oral administrering.

Linearitet/ikke-linearitet
Topiramat viser liten individuell variasjon i plasmakonsentrasjonen, og har derfor forutsigbar farmakokinetikk. Farmakokinetikken til topiramat er lineær med konstant plasmaclearance og hos friske individer øker arealet under plasmakonsentrasjonskurven doseproporsjonalt i et oralt enkeltdoseområde på 100 til 400 mg. Pasienter med normal nyrefunksjon kan bruke 4 til 8 dager på å nå steady-state plasmakonsentrasjon. Gjennomsnittlig $C_{maks}$ hos friske individer etter flere orale doser på 100 mg to ganger daglig var 6,76 µg/ml. Etter administrering av flere doser på 50 og 100 mg topiramat to ganger daglig, var gjennomsnittlig plasmahalveringstid på tilnærmet 21 timer.

Bruk sammen med andre antiepileptika
Samtidig flerdoseadministrering av topiramat på 100 til 400 mg to ganger daglig sammen med fenytoin eller karbamazepin viser en doseproporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen av topiramat.

Nedsatt nyrefunksjon
Plasma- og renalclearance av topiramat er redusert hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). Som en følge er det for en gitt dose forventet en høyere steady-state plasmakonsentrasjon av topiramat hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med de med normal nyrefunksjon. I tillegg vil pasienter med nedsatt nyrefunksjon trenge lenger tid for å nå steady-state for hver dose. Hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales halvparten av den vanlige start- og vedlikeholdsdosen.

Topiramat fjernes effektivt fra plasma ved hemodialyse. En lang hemodialyseperiode kan medføre at topiramatkonsentrasjonen faller under nivået som kreves for å opprettholde en antiepileptisk effekt. For å unngå raske fall i plasmakonsentrasjonen av topiramat ved hemodialyse, kan det være nødvendig med en tilleggsdose av topiramat. Justeringen bør ta hensyn til 1) dialysetid, 2) clearancehastighet i dialysesystemet som brukes og 3) effektiv nyreclearance av topiramat hos dialysepasienten.

Nedsatt leverfunksjon
Plasmaclearance av topiramat er gjennomsnitt 26 % redusert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Topiramat bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre populasjon
Plasmaclearance av topiramat er uendret hos eldre individer uten underliggende nyresykdom.

Pediatrisk populasjon (farmakokinetikk opp til 12 års alder)
Hos barn er farmakokinetikken til topiramat er lineær, med clearance uavhengig av dosen, og med steady-state plasmakonsentrasjon økende i takt med dosen, på samme måten som for voksne som får add-on behandling. Barn har imidlertid en høyere clearance og en kortere eliminasjonshalveringstid. Som en følge av dette kan plasmakonsentrasjonen av topiramat for den samme dosen i mg/kg være lavere hos barn sammenlignet med voksne. Som for voksne kan antiepileptika som induserer hepatiske enzymer redusere plasmakonsentrasjonen ved steady-state.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske fertilitetsstudier viser, til tross for så lav maternal og paternal toksisitet som 8 mg/kg/dag, ingen effekt på på fertilitet hos hann- eller hunnrotter ved doser opp til 100 mg/kg/dag.

Prekliniske studier av topiramat har vist teratogene effekter i studerte arter (mus, rotte og kanin). I forbindelse med maternal toksisitet hos mus ble føtal vekt og skjelettossifikasjon redusert ved 500 mg/kg/dag. Det var en økning i totalt antall føtale misdannelser hos mus i alle behandlingsgruppene (20, 100 og 500 mg/kg/dag).

Doserelatert maternal og embryo/føtal toksisitet (redusert føtal vekt og/eller skjelettossifikasjon) ble observert i rotter ned til 20 mg/kg/dag, med teratogene effekter (defekt i ekstremiteter og distale ekstremiteter) ved doser på 400 mg/kg/dag og høyere. Hos kaniner ble doserelatert maternal toksisitet registrert ned til 10 mg/kg/dag med embryo/føtal toksisitet (økt dødelighet) ned til 35 mg/kg/dag, og teratogene effekter (misdannelser i ribben og hvirvler) ved 120 mg/kg/dag.

De teratogene effektene som er observert hos rotter og kaniner er de samme man har sett for karbonanhydrasehemmere, som ikke er assosiert med humane misdannelser. Effekt på vekst ble også indikert ved lavere fødselsvekt og vekt under amming hos valper fra hunnrotter behandlet med 20 eller 100 mg/kg/dag under drektighet og amming. Topiramat krysser placentabarrieren hos rotter.

Daglig oral administrasjon av topiramat med opp til 300 mg/kg/dag under utviklingsperioden tilsvarende spebarn-, barn- og ungdomsalder resulterte i samme toksisitet hos unge rotter som hos voksne dyr (redusert fødeinntak med redusert vektøkning, centrilobulær hepatocellulær hypertrofi og lett urothelial hyperplasi i urinblæren). Det var ingen relevant effekt på vekst av lange ben (tibia) eller bentetthet (femur), perioden før brystavvenning og reproduksjonsutvikling, nevrologisk utvikling (inkludert vurdering av hukommelse og læring), parring og fertilitet eller parametre for keisersnitt.

I et batteri av *in vitro* og *in vivo* tester for mutagenitet viste topiramat ikke genotoksisk potensiale.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Laktosemonohydrat
Pregelatinisert maisstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelseglykolat (type A)
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
OPADRY hvit, gul, rosa[1]
Karnaubavoks

[1]OPADRY inneholder:
Hypromellose
Makrogol
Polysorbat 80
og som fargestoffer, titandioksid E171 (alle styrker), jernoksid gult E172 (50 og 100 mg) og jernoksid rødt E172 (200 mg)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 ˚C.
Blisterpakninger: Oppbevares i orginalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Bokser: Oppbevares i orginalpakningen og hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Opak plastboks med forseglet lokk inneholdende 20, 28, 30, 50, 56, 60 eller 100 tabletter, dobbeltpakning med 200 (2 x 100) tabletter. I hver boks er det en tørremiddelkapsel som ikke skal svelges.

Blisterpakninger med aluminium/aluminiumfolie blisterbrett. Pakningsstørrelser på 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 eller 100 tabletter, dobbeltpakning med 200 (2 x 100) tabletter. Separate (alu/alu) blisterbrett er pakket i en sammenfoldbar eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
0283 Oslo

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 95-790
50 mg: 95-791
100 mg: 95-792
200 mg: 95-793

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6.03.1997
Dato for siste fornyelse: 30.06.2010

## 10. OPPDATERINGSDATO

19.05.2022