

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Topiramat ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter
Topiramat ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter
Topiramat ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter
Topiramat ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Topiramat ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter
En tablett innehåller 25 mg topiramat.
Hjälpämne med känd effekt: 20 mg laktosmonohydrat/tablett

Topiramat ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter
En tablett innehåller 50 mg topiramat.
Hjälpämne med känd effekt: 40 mg laktosmonohydrat/tablett

Topiramat ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter
En tablett innehåller 100 mg topiramat.
Hjälpämne med känd effekt: 80 mg laktosmonohydrat/tablett

Topiramat ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter
En tablett innehåller 200 mg topiramat.
Hjälpämne med känd effekt: 160 mg laktosmonohydrat/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Topiramat ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter
Vita, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter med fasade kanter

Topiramat ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter
Ljusbula, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter med fasade kanter

Topiramat ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter
Gula, runda, bikonvexa och filmdragerade tabletter med fasade kanter

Topiramate ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter
Laxrosa, kapselformade, bikonvexa filmdragerade tabletter

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Monoterapi till vuxna, ungdomar och barn över 6 år med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Det är inte nödvändigt att övervaka plasmakoncentrationerna av topiramate för att optimera behandlingen med topiramate. I sällsynta fall kan tillägg av topiramate till fenytoin kräva en justering av fenytoindosen för att uppnå optimalt kliniskt utfall. Tillägg eller utsättning av fenytoin och karbamazepin vid tilläggsbehandling med topiramate kan kräva dosjustering av topiramate.

Hos patienter med eller utan anamnes på krampanfall eller epilepsi ska antiepileptika (AED), inklusive topiramate, gradvis sättas ut för att minimera risken för krampanfall eller ökad anfallsfrekvens. I kliniska prövningar minskades de dagliga doserna med en veckas mellanrum med 50-100 mg hos vuxna med epilepsi och med 25-50 mg hos vuxna som fick topiramate i doser upp till 100 mg/dag som migränprofylax. I pediatrika kliniska prövningar sattes topiramate gradvis ut under en period på 2-8 veckor.

Monoterapi vid epilepsi

Allmänt

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

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

Vuxna

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

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

Pediatrik population (barn över 6 års ålder)

Dos och titreringshastighet hos barn ska bestämmas av kliniskt utfall. Behandling av barn över 6 års ålder ska starta med 0,5 till 1 mg/kg varje kväll under den första veckan. Med 1 eller 2 veckors intervall ökas därefter dosen med 0,5 till 1 mg/kg/dag, och ges uppdelat på två dostillfällen. Om barnet inte tolererar titreringsregimen, kan mindre dosökningar eller längre intervall mellan dosökningarna användas. Rekommenderat initialt måldosområde vid monoterapi med topiramater hos barn över 6 års ålder är 100 mg/dag beroende på kliniskt svar (detta är ca 2,0 mg/kg/dag hos barn 6-16 år).

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

Vuxna

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

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

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

Pediatrik population (barn från 2 års ålder)

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

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

Migrän

Vuxna

Rekommenderad total daglig dos av topiramater vid profylaktisk behandling av migränhuvudvärk är 100 mg/dag uppdelat på två dostillfällen. Titreringen ska starta med 25 mg varje kväll i 1 vecka. Dosen ökas därefter med 25 mg/dag med 1 veckas mellanrum. Om patienten inte tolererar titreringsregimen, kan längre intervall mellan dosjusteringarna användas. En del patienter kan uppleva en förbättring vid en total daglig dos på 50 mg/dag. Patienter har fått en total daglig dos på upp till 200 mg/dag. Denna dos kan vara till fördel för en del patienter, men trots detta bör försiktighet iakttas på grund av ökad incidens av biverkningar.

Pediatrik population

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

Allmänna doseringsrekommendationer för topiramat i särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre förutsatt att njurfunktionen är intakt.

Administreringsätt

Oral användning.

De filmdragerade tablettorna ska inte brytas.

Topiramat ratiopharm kan tas utan hänsyn till måltider.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Profylax av migränhuvudvärk under graviditet samt till fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod.

4.4 Varningar och försiktighet

I situationer då snabb utsättning av topiramat är medicinskt indicerat, rekommenderas lämplig övervakning (se avsnitt 4.2).

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

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

Oligohidros

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

Kvinnor i fertil ålder

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

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

Humörförändringar/depression

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

Suicidtankar och självmordsbeteende

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

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

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

Njursten

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

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

Nedsatt njurfunktion

Topiramamat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion ($CLCR \leq 70$ ml/min) eftersom plasma- och njurclearance av topiramamat är nedsatt. För specifika doseringsrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Nedsatt leverfunktion

Topiramamat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom clearance av topiramamat kan vara nedsatt.

Akut myopi och sekundärt glaukom med trång kammarvinkel

Ett syndrom bestående av akut myopi förknippat med sekundärt glaukom med trång kammarvinkel har

rapporterats hos patienter som får topiramat. Symtomen inkluderar akut insättande försämring av synskärpan och/eller ögonsmärta. De oftalmologiska fynden kan inkludera myopi, grund främre kammare, okulär hyperemi (rödhet) och ökat intraokulärt tryck. Mydriasis kan eventuellt förekomma. Detta syndrom kan vara förknippat med supraciliär utgjutning, vilket medför främre förskjutning av lins och iris, med sekundärt glaukom med trång kammarvinkel. Symtomen uppkommer vanligtvis inom 1 månad efter initiering av topiramatbehandling. I motsats till primärt glaukom med trång kammarvinkel, vilket är sällsynt hos patienter som är yngre än 40 år, har sekundärt glaukom med trång kammarvinkel i samband med topiramat rapporterats hos såväl pediatrika patienter som vuxna. Behandlingen omfattar avbrytande av topiramatbehandlingen så snabbt som möjligt, enligt behandlade läkares bedömning, och lämpliga åtgärder för att sänka det intraokulära trycket. Dessa åtgärder medför i allmänhet en sänkning av det intraokulära trycket.

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

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

Synfältsdefekter

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

Metabolisk acidosis

Hyperkloremisk metabolisk acidosis utan anjongap (d.v.s. sänkt serumbikarbonat under det normala referensområdet utan respiratorisk alkalos) är förknippat med topiramatbehandling. Denna minskning av serumbikarbonat beror på topiramats hämmande effekt på renalt karbanhydras.

Vanligtvis inträffar minskningen av bikarbonat tidigt under behandlingen, även om den kan inträffa när som helst under behandlingen. Dessa minskningar är vanligtvis lindriga till måttliga (genomsnittlig minskning på 4 mmol/l vid doser på 100 mg/dag eller högre hos vuxna och vid ca 6 mg/kg/dag hos pediatrika patienter). I sällsynta fall har patienter haft minskningar till värden under 10 mmol/l. Tillstånd eller behandlingar som predisponerar för acidosis (såsom njursjukdom, allvarliga respiratoriska sjukdomar, status epilepticus, diarré, kirurgi, ketogen diet eller vissa läkemedel) kan förstärka de bikarbonatsänkande effekterna av topiramat.

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

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

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

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

Nedsättning av kognitiv funktion

Nedsättning av kognitiv funktion vid epilepsi är multifaktoriell och kan bero på den bakomliggande etiologin, på epilepsin eller på behandlingen med antiepileptika. Det har förekommit rapporter i litteraturen på nedsättning av kognitiv funktion hos vuxna på topiramatbehandling som krävde reducering av dosen eller utsättning av behandlingen. Studier på kognitiv funktion hos barn som behandlas med topiramat är dock otillräckliga och effekten i detta avseende behöver klarläggas.

Hyperammonemi och encefalopati

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

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

Näringstillägg

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

Laktosintolerans

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av topiramat på andra antiepileptika

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

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

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

Effekter av andra antiepileptika på topiramat

Fenytoin och karbamazepin minskar plasmakoncentrationen av topiramat. Tillägg eller utsättande av fenytoin eller karbamazepin vid samtidig behandling med topiramat kan kräva dosjustering av den senare. Detta bör ske genom titrering till dess klinisk effekt uppnås. Tillägg eller utsättande av valproinsyra medför inte kliniskt signifikanta förändringar i plasmakoncentrationerna av topiramat och motiverar därför inte någon dosjustering av topiramat. Resultaten av dessa interaktioner sammanfattas nedan:

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

↔ = Ingen effekt på plasmakoncentration (≤ 15 % förändring)

** = Plasmakoncentrationer ökar hos enskilda patienter

↓ = Plasmakoncentrationer minskar

NS = Inte studerat

AED = Antiepileptikum

Andra läkemedelsinteraktioner

Digoxin

I en engångsdosstudie minskade ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) för serumdigoxin med 12 % på grund av samtidig administrering av topiramat. Den kliniska relevansen av denna observation har inte fastställts. När topiramat läggs till eller sätts ut hos patienter som står på digoxinbehandling, bör noggrann rutinmässig övervakning av serumdigoxin ske.

Centraldämpande läkemedel

Samtidig administrering av topiramat och alkohol eller andra centraldämpande läkemedel har inte utvärderats i kliniska studier. Det rekommenderas att topiramat inte används tillsammans med alkohol eller andra CNS-depressiva läkemedel.

Johannesört (Hypericum perforatum)

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

Orala preventivmedel

I en farmakokinetisk interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner med samtidigt administrerat p-piller av kombinationstyp innehållande 1 mg noretisteron (NET) plus 35 µg etinylöstradiol (EE), var topiramat, som gavs utan andra läkemedel, i doser på 50 till 200 mg/dag inte förknippat med statistiskt signifikanta förändringar av genomsnittlig exponering (AUC) för någon komponent i p-pillret. I en annan studie var exponeringen för EE statistiskt signifikant minskad i doser på 200, 400 och 800 mg/dag (18 %, 21 % respektive 30 %) när det gavs som tilläggsbehandling till epilepsipatienter som tog valproinsyra. Topiramat (50-200 mg/dag hos friska frivilliga och 200-800 mg/dag hos epilepsipatienter) påverkade inte exponeringen för NET signifikant i någon av de två studierna. Även om det förekom en dosberoende minskning av EE-exponeringen i doser på 200-800 mg/dag (hos epilepsipatienter), fanns det ingen signifikant dosberoende förändring av EE-exponeringen i doser på 50-200 mg/dag (hos friska frivilliga). Den kliniska betydelsen av förändringarna är inte känd. Risken för minskad antikonceptionell effekt och ökade genombrottsblödningar bör beaktas hos patienter som tar orala preventivmedel av kombinationstyp

tillsammans med topiramater. Patienter som tar östrogeninnehållande preventivmedel ska uppmanas rapportera eventuella förändringar i blödningsmönstret. Den antikonceptionella effekten kan minska även utan genombrottsblödningar.

Litium

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

Risperidon

Läkemedelsinteraktionsstudier som genomfördes med engångsdoser till friska frivilliga försökspersoner och upprepade doser till patienter med bipolär sjukdom gav likartade resultat. När det administrerades samtidigt som topiramater i stigande doser på 100, 250 och 400 mg/dag skedde en minskning av risperidons (administrerat i doser från 1 till 6 mg/dag) systemiska exponering (16 % och 33 % för AUC vid steady-state vid doserna 250 respektive 400 mg/dag). Skillnaderna i AUC för den totala aktiva fraktionen mellan behandling med risperidon ensamt och kombinationsbehandling med topiramater var dock inte statistiskt signifikanta. Minimala förändringar i farmakokinetiken för den totala aktiva fraktionen (risperidon plus 9-hydroxirisperidon) och inga förändringar för 9-hydroxirisperidon observerades. Det skedde inga signifikanta förändringar i den systemiska exponeringen för risperidons totala aktiva del eller för topiramater. När topiramater lades till existerande risperidonbehandling (1-6 mg/dag) rapporterades biverkningar mer frekvent än innan topiramater (250-400 mg/dag) introducerades (90 % respektive 54 %). De mest frekvent rapporterade biverkningarna då topiramater lades till risperidonbehandling var: somnolens (27 % och 12 %), parestesier (22 % och 0 %) och illamående (18 % respektive 9 %).

Hydroklortiazid (HCTZ)

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

Metformin

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

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

Pioglitazon

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

Glyburid

En läkemedelsinteraktionsstudie som genomfördes på patienter med typ 2-diabetes utvärderade farmakokinetiken vid steady-state för glyburid (5 mg/dag) ensamt och tillsammans med topiramat (150 mg/dag). Det skedde en minskning på 25 % av AUC_{24} för glyburid vid administrering av topiramat. Den systemiska exponeringen för de aktiva metaboliterna, 4-*trans*-hydroxi-glyburid (M1) och 3-*cis*-hydroxiglyburid (M2), minskade också med 13 % respektive 15 %. Farmakokinetiken vid steady-state för topiramat var opåverkad av samtidig administrering av glyburid. När topiramat läggs till glyburidbehandling eller glyburid läggs till topiramatbehandling, bör noggrann rutinmässig övervakning av patienterna ske med avseende på adekvat kontroll av deras diabetesstatus.

Övriga interaktioner

Läkemedel som predisponerar för njursten

Topiramat kan, när det används tillsammans med andra läkemedel som predisponerar för njursten, öka risken för njursten. När topiramat används bör läkemedel som dessa undvikas, eftersom de kan skapa en fysiologisk miljö som ökar risken för njurstensbildning.

Valproinsyra

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

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

Ytterligare farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier

Det har genomförts kliniska studier för att utvärdera den potentiella farmakokinetiska läkemedelsinteraktionen mellan topiramat och andra läkemedel. Förändringar i C_{max} eller AUC till följd av interaktioner sammanfattas nedan. Den andra kolumnen (koncentration av samtidigt läkemedel) beskriver vad som händer med koncentrationen av det samtidiga läkemedel som anges i den första kolumnen när topiramat läggs till. Den tredje kolumnen (koncentration av topiramat) beskriver hur den samtidiga administreringen av ett läkemedel som anges i den första kolumnen förändrar koncentrationen av topiramat.

Sammanfattning av resultat från ytterligare kliniska farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier

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

^a %-värden är förändringar av behandlingens genomsnittliga C_{max} eller AUC med avseende på monoterapi

↔ = Ingen effekt på C_{max} och AUC (≤15 % förändring) av modersubstansen

NS = Inte studerat

* DEA = Desacetyldiltiazem, DEM = N-demetyldiltiazem

^b AUC för flunarizin ökade 14 % hos patienter som enbart tog flunarizin. Exponeringsökningen kan tillskrivas ackumulering under tiden steady-state uppnås.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risk relaterad till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Specialistråd ska ges till fertila kvinnor. Behovet av behandling med AED bör ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandlas för epilepsi bör plötsligt utsättande av behandling med antiepileptika undvikas eftersom det kan leda till genombrottsanfall med allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

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

Risk relaterad till topiramat

Topiramamat var teratogent hos mus, råtta och kanin (se avsnitt 5.3). Hos råtta passerar topiramamat placentabarriären.

Hos människa passerar topiramamat placenta och liknande koncentrationer har rapporterats i navelsträngen och moderns blod.

Kliniska data från graviditetsregister indikerar att spädbarn som exponeras för topiramamat som monoterapi har:

- En ökad risk för medfödda missbildningar (i synnerhet läpp/gomspalt, hypospadi och anomalier som omfattar olika organsystem) efter exponering under den första trimestern. Data från "North American Antiepileptic Drug"-registret för topiramamat som monoterapi visade en cirka tre gånger högre incidens förekomst av större medfödda missbildningar (4,3%), jämfört med en referensgrupp som inte använde AED (1,4%). Dessutom indikerar data från andra studier att det, jämfört med monoterapi, finns en ökad risk för teratogena effekter i samband med användning av AED i kombinationsterapi. Risken har rapporterats vara dosberoende. Effekterna har observerats för alla doser. Hos kvinnor som behandlas med topiramamat och som har fått ett barn med en medfödd missbildning verkar det finnas en ökad risk för missbildningar i efterföljande graviditeter vid exponering för topiramamat.
- En högre förekomst av låg födelsevikt (<2 500 gram) jämfört med en referensgrupp.
- En högre förekomst av litenhet för sin ålder i relation till graviditetslängd (definierad som födelsevikt under den 10:e percentilen korrigerad för graviditetsvecka, stratifierad för kön). De långsiktiga konsekvenserna av dessa fynd kunde inte fastställas.

Indikation epilepsi

Alternativa behandlingar bör övervägas till fertila kvinnor. Om topiramamat används till fertila kvinnor bör en mycket effektiv preventivmetod användas (se avsnitt 4.5), och kvinnan bör få fullständig information om de kända riskerna med okontrollerad epilepsi under graviditet och de potentiella riskerna med läkemedlet för fostret. Om en kvinna planerar att bli gravid rekommenderas ett läkarbesök före befruktning, för att ompröva behandlingen, och för att överväga andra behandlingsalternativ. Vid administrering under den första trimestern ska noggrann prenatal övervakning ske.

Indikation profylax av migränhuvudvärk

Topiramamat är kontraindicerat under graviditet samt hos fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

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

Angivna frekvenser är följande:

| | |
|---------------------|--|
| Mycket vanliga | ≥1/10 |
| Vanliga | ≥1/100, <1/10 |
| Mindre vanliga | ≥1/1 000, <1/100 |
| Sällsynta | ≥1/10 000, <1/1 000 |
| Ingen känd frekvens | kan inte beräknas från tillgängliga data |

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

Tabell 1: Biverkningar av topiramamat

| Organssystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------|----------------|---|---|--|---------------------|
| Infektioner och infestationer | Naso-faryngit* | | | | |
| Blodet och lymfsystemet | | Anemi | Leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili | Neutropeni* | |
| Immunsystemet | | Överkänslighet | | | Allergiskt ödem* |
| Metabolism och nutrition | | Anorexi, minskad aptit | Metabolisk acidosis, hypokalemi, ökad aptit, polydipsi | Hyperkloremisk acidosis, hyper-ammonemi*, hyper-ammonemisk encefalopati* | |
| Psykiska störningar | Depression | Bradyfreni (långsamma förstånds och känslomässiga | Själv mordstankar, självmordsförsök, hallucination, psykotisk | Mani, paniksyndrom, känsla av förtvivlan*, hypomani, | |

| Organssystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------------|-----------------------------|---|---|--|---------------------|
| | | funktioner), insomni, expressiv språkstörning, ångest, förvirringstillstånd, desorientering, aggression, humörförändring, agitation, humör svängningar, nedstämdhet, vrede, onormalt beteende | störning, hörselh allucination, synhallucination, apati, avsaknad av spontant tal, sömnstörning, affektlabilitet, minskad libido, rastlöshet, gråt, dysfemi, euforisk sinnesstämning, paranoia, persev eration, panikattack, gråtmildhet, lässtörning, insomningssvårigheter, flack affekt, onormalt tänkande, förlust av libido, håglöshet, svårigheter att vidmakthålla sönnen, disträherbarhet, för tidigt uppvaknande, panikreaktion, förhöjd sinnesstämning | | |
| Centrala och perifera nervsystem | Parestesi, somnia, yrsel | Störd uppmärksamhet, minnesförlust, amnesi, kognitivstörning, mental försämring, försämrade psykomotoriska färdigheter, kramper, onormal koordination, tremor, letargi, hypestesi, nystagmus, smakrubbing, balansrubbing, dysartri, | Minskad medvetandegrad, grand malanfall, defekt synfält, komplexa partiella anfall, talstörning, psykomotorisk hyperaktivitet, synkope, sensorisk störning, dregling, hypersomnia, afasi, repetitivt tal, hypokinesi, dyskinesi, postural yrsel, | Apraxi, sömnstörning vid dygnsrytmstörning, hyperestesi, nedsatt luktförmåga, avsaknad av luktsinne, essentiell tremor, akinesi, okänslighet för stimuli | |

| Organssystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|----------------|---|---|---|--|
| | | intensionstremor, sedering | dålig sömnkvalitet, brännande känsla, sensorisk förlust, felaktig lukt-förnimmelse, cerebellärt syndrom, dysestesi, nedsatt smak-förnimmelse, stupor, klumpighet, aura, förlorad smak-förnimmelse, dysgrafi, dysfasi, perifer neuropati, presynkope, dystoni, myrkrypningar | | |
| Ögon | | Dimsyn, diplopi, synstörning | Minskad synskärpa, skotom, myopi*, onormal känsla i ögonen*, torra ögon, fotofobi, blefarospasm, ökad tårproduktion, fotopsi, mydriasis, presbyopi | Ensidig blindhet, övergående blindhet, glaukom, ackommodationsstörning, förändrat djupseende, flimmerskotom, ögonlocksödem*, nattblindhet, amblyopi | Glaukom med trång kammarvinkel*, makulopati*, ögonrörelsestörning*, bindhinneödem* |
| Öron och balansorgan | | Vertigo, tinnitus, öronvärk | Dövhet, ensidig dövhet, neurosensorisk dövhet, obehag i öronen, försämrad hörsel | | |
| Hjärtat | | | Bradykardi, sinusbradykardi, palpitationer | | |
| Blodkärl | | | Hypotension, ortostatisk hypotension, rodnad, värmevallning | Raynauds fenomen | |
| Andningsvägar, bröstorgän och mediastinum | | Dyspné, näsblödning nästäppa, rinorré, hosta* | Ansträngningsdyspné, Paranasal sinushypersekretion, dysfoni | | |
| Magtarmkanalen | | | | | |

| Organssystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|--|--------------------|--|---|---|----------------------------|
| | Illamående, diarré | Kräkningar, förstoppning, övre buksmärta, dyspepsi, buksmärta, muntorrhet, magobehag, oral parestesi, gastrit, bukobehag | Pankreatit, flatulens, gastroesofageal refluxsyndrom, nedre buksmärta, oral hypestesi, gingival blödning, uppspänd buk, epigastriskt obehag, öm buk, salivhypersekretion, oral smärta, dålig andedräkt, glossodyn | | |
| Lever och gallvägar | | | | Hepatit, leversvikt | |
| Hud och subkutan vävnad | | Alopeci, hudutslag, klåda | Anhidros, facial hypestesi, urtikaria, erytem, generell klåda, makulära utslag, hud-missfärgningar, allergisk dermatit, svullet ansikte | Stevens-Johnsons syndrom*, erythema multiforme*, onormal hudlukt, periorbitalt ödem*, lokal urtikaria | Toxisk epidermal nekrolys* |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Artralgi, muskelkramp, myalgi, muskelryckningar, muskelsvaghet, muskuloskeletala bröstsmärta | Ledsvullnad*, Muskuloskeletal stelhet, flanksmärta, muskeltrötthet | Extremitetsobehag* | |
| Njurar och urinvägar | | Njursten, pollakisuri, dysuri | Urinsten, urininkontinens, hematuri, inkontinens, miktionssträngningar, njurkolik, njursmärta | Uretärsten, renal tubulär acidosis* | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | | Erektildysfunktion, sexuell dysfunktion | | |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid | Trötthet | Pyrex, asteni, irritabilitet, gångrubbning, känsla av att vara | Hypertermi, törst, influensa-liknande sjukdom*, | Ansiktsödem, kalcinos | |

| Organssystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|------------------------|----------------|-------------------------|---|------------------------|---------------------|
| administreringsstället | | onormal, sjukdomskänsla | tröghet, perifer kyla, berusnings-känsla, nervositet | | |
| Undersökningar | Viktminskning | Viktökning* | Förekomst av kristaller i urin, onormalt tandemgångstest, minskat antal vita blodkroppar, förhöjda leverenzymnivåer | Minskat blodbikarbonat | |
| Sociala förhållanden | | | Inlärningssvårigheter | | |

* Identifierad som en biverkning i spontana rapporter efter godkännandet för försäljning. Dess frekvens beräknades baserat på förekomsten i kliniska prövningar eller beräknades om händelsen inte förekom i kliniska prövningar.

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

Pediatrik population

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

- minskad aptit
- ökad aptit
- hyperkloremisk acidosis
- hypokalemi
- onormalt beteende
- aggression
- apati
- insomningssvårigheter
- självmordstankar
- störd uppmärksamhet
- letargi
- sömnstörning vid störd dygnsrytm
- dålig sömnkvalitet
- ökad tårproduktion
- sinusbradykardi
- känsla av att vara onormal
- gånggrubbning.

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

- eosinofili

- psykomotorisk hyperaktivitet
- vertigo
- kräkningar
- hypertermi
- pyrexia
- inlärningssvårigheter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Överdoser av topiramater har rapporterats. Tecken och symtom omfattar kramper, dåsighet, talstörningar, dimsyn, dubbelseende, avtrubning, letargi, onormal koordination, stupor, hypotoni, buksmärta, agitation, yrsel och depression. De kliniska konsekvenserna var i de flesta fall inte svåra, men dödsfall har rapporterats efter överdoser av flera läkemedel inklusive topiramater. Överdoser av topiramater kan resultera i svår metabolisk acidosis (se avsnitt 4.4).

Behandling

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, medel mot migrän, ATC-kod: N03AX11

Topiramater klassificeras som en sulfamatsubstituerad monosackarid. Den exakta mekanismen med vilken topiramater utövar sina antiepileptiska och migränprofylaktiska effekter är inte känd. Elektrofysiologiska och biokemiska studier på odlade neuron har identifierat tre egenskaper som kan bidra till topiramaters antiepileptiska effekt.

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

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

Eftersom topiramats antiepileptiska profil skiljer sig markant från den hos bensodiazepiner, kan det modulera en bensodiazepinokänslig subtyp av GABA_A-receptorn. Topiramat motverkade förmågan hos kainat att aktivera kainat/AMPA (alfa amino-3-hydroxi-5-metylisoxazol-4-propionsyra)-subtypen av excitatorisk aminosyra (glutamat)-receptorn, men hade ingen märkbar effekt på aktiviteten hos N-metyl-D-aspartat (NMDA) i NMDA-receptorsubtypen. Dessa effekter av topiramat var koncentrationsberoende i området 1 µM till 200 µM, med lägsta aktivitet observerad vid 1 µM till 10 µM.

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

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

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

Absenser

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

Topiramat absorberas snabbt och väl. Efter oral administrering av 100 mg topiramat till friska frivilliga försökspersoner uppnåddes en genomsnittlig högsta plasmakoncentration (C_{max}) på 1,5 µg/ml inom 2 till 3 timmar (T_{max}).

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

Distribution

I allmänhet binds 13 till 17 % av topiramats till plasmaproteiner. Man har observerat ett bindningsställe med låg kapacitet för topiramats i/på erythrocyter, vilket mätts vid plasmakoncentrationer över 4 µg/ml. Distributionsvolymen varierade omvänt med dosen. Den genomsnittliga synliga distributionsvolymen var 0,80 till 0,55 L/kg för en engångsdos på 100 till 1 200 mg. Man upptäckte en könsskillnad i distributionsvolym, där kvinnors värden är ca 50 % av männens. Detta tillskrevs den högre procenten kroppsfett hos kvinnliga patienter och har ingen klinisk konsekvens.

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet-icke-linjäritet

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

Användning med andra AED:er

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

Nedsatt njurfunktion

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

Topiramat avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys. En utdragen period med hemodialys kan orsaka att koncentrationen av topiramat sjunker till nivåer under det som är krävs för att upprätthålla en antiepileptisk effekt. För att undvika hastiga sänkningar av topiramatkoncentrationen i plasma under hemodialys kan en kompletterande dos av topiramat krävas. Själva justeringen bör ta hänsyn till 1) dialystiden, 2) clearancehastigheten av dialyssystemet som används, samt 3) effektivt renalt clearance av topiramat hos patienten som dialyseras.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Topiramats plasmaclearance är oförändrad hos äldre patienter utan bakomliggande njursjukdom.

Pediatrik population (farmakokinetik upp till 12 års ålder)

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

De teratogena effekterna som sågs hos rättor och kaniner var liknande de som setts med kolsyreanhydrashämmare, vilket inte har associerats med missbildningar hos människa. Effekter på tillväxt indikerades även av lägre födelsevikter, samt under digivning för avkomma från honrättor som behandlats med 20 mg/kg/dag eller 100 mg/kg/dag under dräktighet och digivning. Topiramat passerar placentabarriären hos rättor.

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna:

laktosmonohydrat
pregelatiniserad stärkelse (majs)
mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid
mikrokristallin cellulosa
natriumstärkelseglykolat (typ a)
magnesiumstearat

Tablettens filmdragering:

Topiramate ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter

Vit Opadry II innehåller:

hypromellos
polydextros
glyceroltriacetat
makrogol 8000
titandioxid (E 171)

Topiramate ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter

Ljusgul Opadry II innehåller:

hypromellos
polydextros
glyceroltriacetat
makrogol 8000
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172)

Topiramate ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter

Gul Opadry II innehåller:

hypromellos
polydextros
glyceroltriacetat
makrogol 8000
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172)

Topiramate ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter

Brun Opadry II innehåller:

hypromellos
polydextros
glyceroltriacetat
makrogol 8000
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172)
röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC/PE/PVCD-Aluminium blister:

2 år.

HDPE-burk:

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC/PE/PVCD-Aluminium blister:

Förvaras vid högst 30^o C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE-burk:

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av HDPE med ett lock av polypropen som innehåller ett torkfilter (kiseldioxidgel 122).

Förpackningsstorlekar:

Topiramate ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200 filmdragerade tabletter

Topiramate ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 filmdragerade tabletter

Topiramate ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 filmdragerade tabletter

Topiramate ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Topiramate ratiopharm 25 mg filmdragerade tabletter: 23318

Topiramate ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter: 23319

Topiramate ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter: 23320

Topiramate ratiopharm 200 mg filmdragerade tabletter: 23321

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2006-09-28

Förnyat godkännande: 2010-09-23

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-03-20