

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELSTS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 25, 50, 100 eller 200 mg topiramat.

Hjälpämne: 25 mg: innehåller 29.9 mg laktosmonohydrat
50 mg: innehåller 59.8 mg laktosmonohydrat
100 mg: innehåller 119.6 mg laktosmonohydrat
200 mg: innehåller 239.2 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

25 mg: Vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med TP på ena sidan och 25 på andra sidan.

50 mg: Ljusgula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med TP på ena sidan och 50 på den andra sidan.

100 mg: Mörkgula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med TP på ena sidan och 100 på den andra sidan.

200 mg: Röda, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med TP på ena sidan och 200 på den andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Allmänt

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.

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

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

Topiramat Bluefish kan tas utan hänsyn till måltider.

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

Monoterapi vid epilepsi

Allmänt

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

När enzyminducerande läkemedel sätts ut, kommer topiramatnivåerna att stiga. En minskning av dosen av Topiramat Bluefish (topiramat) 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 dostillfällen. Om patienten inte tolererar titreringsregimen, kan mindre dosökningar eller längre intervall mellan dosökningarna användas.

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

Pediatrik population (barn över 6 års ålder)

Dos och titreringshastighet hos barn ska bestämmas av kliniskt utfall. Behandling av barn över 6 års ålder ska starta med 0,5 till 1 mg/kg varje kväll under den första veckan. Med 1

eller 2 veckors intervall ökas därefter dosen med 0,5 till 1 mg/kg/dag, och ges uppdelat på två dostillfällen. Om barnet inte tolererar titreringsregimen, kan mindre dosökningar eller längre intervall mellan dosökningarna användas.

Rekommenderat initialt måldosområde vid monoterapi med topiramat hos barn över 6 års ålder är 100 mg/dag beroende på kliniskt svar (detta är ca 2,0 mg/kg/dag hos barn 6–16 år).

Tilläggsbehandling vid epilepsi (partiella anfall med eller utan sekundär generalisering, primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall eller anfall i samband med 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 Topiramat Bluefish (topiramat) 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 topiramat 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

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

Allmänna doseringsrekommendationer för Topiramat Bluefish i särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Topiramat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion ($CL_{CR} \leq 60$ 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.

Topiramat avlägsnas från plasma vid hemodialys, därför ska en tilläggsdos av Topiramat Bluefish 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.

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.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Som med övriga antiepileptika 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 antiepileptika 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).

Humörförändringar/depression

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

Suicidtankar och självmordsbeteende

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

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

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

Njursten

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Akut myopi och sekundärt glaukom med trång kammarvinkel

Ett syndrom bestående av akut myopi förknippad 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 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.

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 behandling som

predisponerar för acidosis (såsom njursjukdom, allvarlig 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 följdtilstånd har inte systematiskt undersökts i pediatrika eller vuxna populationer.

Beroende på bakomliggande tillstånd, rekommenderas lämplig utvärdering inklusive serumbikarbonatnivåer vid behandling med topiramat. 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.

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 Bluefish 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 Bluefish på andra antiepileptika

Tillägg av Topiramat Bluefish till andra antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproinsyra, fenobarbital, primidon) har ingen effekt på deras plasmakoncentrationer vid steady-state, utom hos enskilda patienter där tillägg av Topiramat Bluefish till fenytoin kan medföra en ökning av fenytoins plasmakoncentrationer. Detta kan möjligen bero på en hämning av en specifik enzym polymorfisk isoform (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 Bluefish

Fenytoin och karbamazepin minskar plasmakoncentrationen av topiramat. Tillägg eller utsättande av fenytoin eller karbamazepin vid samtidig behandling med Topiramat Bluefish 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 Bluefish och motiverar därför inte någon dosjustering av Topiramat Bluefish. 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 Bluefish. Den kliniska relevansen av denna observation har inte fastställts. När Topiramat Bluefish läggs till eller sätts ut hos patienter som står på digoxinbehandling, bör noggrann rutinemässig övervakning av serumdigoxin ske.

CNS-depressiva medel

Samtidig administrering av Topiramat Bluefish och alkohol eller andra CNS-depressiva läkemedel har inte utvärderats i kliniska studier. Det rekommenderas att Topiramat Bluefish 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 Bluefish, 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 Bluefish (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. Risker för minskad antikonceptionell effekt och ökade genombrottsblödningar bör beaktas hos patienter som tar orala preventivmedel av kombinationstyp tillsammans med Topiramat Bluefish. Patienter som tar östrogeninnehållande preventivmedel ska uppmanas rapportera eventuella förändringar i blödningsmönstret. Den antikonceptionella effekten kan minska även utan genombrottsblödningar.

Litium

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

Risperidon

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

Hydroklortiazid (HCTZ)

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

Metformin

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

När Topiramat Bluefish 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 $AUC_{t,ss}$ 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 $AUC_{t,ss}$ för den aktiva hydroximetaboliten, liksom en minskning på 60 % av $C_{max,ss}$ och $AUC_{t,ss}$ för den aktiva ketometaboliten. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd. När Topiramat Bluefish läggs till pioglitazonbehandling eller pioglitazon läggs till Topiramat Bluefish -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 Bluefish kan, när det används tillsammans med andra läkemedel som predisponerar för njursten, öka risken för njursten. När Topiramat Bluefish 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. Denna biverkning beror inte på en farmakokinetisk interaktion. Något samband mellan hyperammonemi och monoterapi med topiramat eller samtidig behandling med andra antiepileptika har inte fastställts.

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 Graviditet och amning

Topiramat var teratogent hos mus, råtta och kanin. Hos råtta passerar topiramat placentabarriären.

Data från graviditetsregistret i Storbritannien och graviditetsregistret "North American Antiepileptic drug" (NAAED) indikerar att spädbarn som exponeras för topiramat som monoterapi under den första trimestern har en ökad risk för medfödda missbildningar (t.ex. kraniofaciala defekter som läpp/gomspalt, hypospadi och anomalier som omfattar olika organsystem).

Data från NAAED-registret för topiramat som monoterapi visade en cirka tre gånger högre incidens av större medfödda missbildningar, jämfört med en referensgrupp som inte använde antiepileptika. Dessutom var förekomsten av låg födelsevikt (<2500 gram) högre efter topiramatbehandling jämfört med referensgruppen.

Dessutom tyder data från dessa register och andra studier på att det, jämfört med monoterapi, kan finnas en ökad risk för teratogena effekter i samband med användning av antiepileptika i kombinationsterapi.

Det rekommenderas att kvinnor i fertil ålder använder lämplig preventivmetod.

Djurstudier har visat utsöndring av topiramat i mjölk. Utsöndringen av topiramat i bröstmjölk hos människa har inte utvärderats i kontrollerade studier. Begränsade observationer hos patienter tyder på en omfattande utsöndring av topiramat i bröstmjölk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjölk måste beslut fattas om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med topiramat ska avbrytas med hänsyn tagen till läkemedlets betydelse för modern (se avsnitt 4.4).

Indikation epilepsi

Under graviditet ska topiramat förskrivas efter att kvinnan fått fullständig information om de kända riskerna med okontrollerad epilepsi under graviditet och de potentiella riskerna med läkemedlet för fostret.

Indikation profylax av migränhuvudvärk

Topiramat är kontraindicerat under graviditet samt hos fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.3 och 4.5 Interaktioner med orala preventivmedel).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Topiramat verkar på det centrala nervsystemet och kan ge dåsighet, 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.

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Topiramats säkerhet utvärderades från en klinisk prövningsdatabas bestående av 4 111 patienter (3 182 stod på topiramat och 929 på placebo) som deltog i 20 dubbelblinda

prövningar respektive 2 847 patienter som deltog i 34 öppna prövningar med topiramat 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 $\geq 1/10$

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

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

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 topiramat) 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 viktninskning.

Pediatrisk 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 och gångrubbning.

De biverkningar som rapporterades hos barn, men inte hos vuxna, i dubbelblinda kontrollerade studier omfattar: eosinofili, psykomotorisk hyperaktivitet, vertigo, kräkningar, hypertermi, pyrexia och inlärningssvårigheter.

Tabell 1: Biverkningar av topiramat

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Viktninskning	Viktökning*	Förekomst av kristaller i urin, onormalt tandemgångstest, minskat antal vita blodkroppar	Minskat blodbikarbonat	
Hjärtat			Bradykardi, sinusbradykardi, palpitationer		
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofi	Neutropeni*	

Centrala och perifer nervsystemet	Parestes i Somnol-ens, yrsel	Störd uppmärksamhet, minnesförsämring, amnesi, kognitiv störning, mental försämring, försämrade psykomotoriska färdigheter, kramper, onormal koordination, tremor, letargi, hypestesi, nystagmus, smakrubbning, balansrubbning, dysartri, intensions-tremor, sedering	Minskad medvetandegrad, grand mal-anfall, defekt synfält, komplexa partiella anfall, talstörning, psykomotorisk hyperaktivitet, synkope, sensorisk störning, dregling, hypersomni, afasi, repetitivt tal, hypokinesi, dyskinesi, postural yrsel, dålig sömnkvalitet, brännande känsla, sensorisk förlust, felaktig luktförnimmelse, cerebellärt syndrom, dysestesi, nedsatt smakförnimmelse, stupor, klumpighet, aura, förlorad smakförnimmelse, dysgrafi, dysfasi, perifer neuropati, presynkope, dystoni, myrkröpnar	Apraxi, sömnstörning vid dygnsrytmstörning, hyperestesi, nedsatt luktförmåga, avsaknad av luktsinne, essentiell tremor, akinesi, okänslighet för stimuli	
Ögon		Dimsyn, diplopi, synstörning	Minskad synskärpa, skotom, myopi*, onormal känsla i ögonen*, torra ögon, fotofobi, blefarospasm, ökad tårproduktion, fotopsi, mydriasis, presbyopi	Ensidig blindhet, övergående blindhet, glaukom, ackommodationsstörning, förändrat djupseende, flimmerskotom, ögonlocksödem*,	Glaukom med trång kammervinkel*, makulopati*, ögonrörelsestörning*

				nattblindhet, amblyopi	
Öron och balansgång		Vertigo, tinnitus, öronvärk	Dövhet, ensidig dövhet, neurosensorisk dövhet, obehag i öronen, försämrad hörsel		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné, näsblödning, nästäppa, rinorré	Ansträngningsdyspné, paranasal sinushypersekretion, dysfoni		
Magtarmkanalen	Illamående, diarré	Kräkningar, förstoppning, övre buksmärta, dyspepsi, buksmärta, muntorrhet, magobehag, oral parestesi, gastrit, bukbegär	Pankreatit, flatulens, gastroesofagal refluxsjukdom, nedre buksmärta, oral hypestesi, gingival blödning, uppspänd buk, epigastriskt obehag, öm buk, salivhypersekretion, oral smärta, dålig andedräkt, glossodyn		
Njurar och urinvägar		Njursten, pollakisuri, dysuri	Urinsten, urininkontinens, hematuri, inkontinens, miktionssträngningar, njurkolik, njursmärta	Uretärsten, renal tubulär acidosis*	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hudutslag, klåda	Anhidros, facial hypertesi, urtikaria, erytem, generell klåda, makulära utslag, hudmissfärgningar, allergisk dermatit, svullet ansikte	Stevens-Johnsons syndrom*, erythema multiforme*, onormal hudlukt, periorbitalt ödem*, lokal urtikaria	Toxisk epidermal nekrolys*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, muskelspasmer, myalgi, muskelryckningar, muskelsvaghet,	Ledsvallnad*, muskuloskeletal stelhet, flanksmärta, muskeltrötthet	Extremitetsobehag	

		muskuloskeleta l bröstsmärta			
Metabolism och nutrition		Anorexi, minskad aptit	Metabolisk acidosis, hypokalemi, ökad aptit, polydipsi	Hyperkloremis k acidosis	
Infektioner och infestationer	Naso- faryngit *				
Blodkärl			Hypotension, ortostatisk hypotension, rodnad, värmevallning	Raynauds fenomen	
Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstä llet	Trötthet	Pyrexia, asteni, irritabilitet, gånggrubbning, känsla av att vara onormal, sjukdoms- känsla	Hypertermi, törst, influenzalik- nande sjukdom*, trötthet, perifer kyla, berusnings- känsla, nervositet	Ansikts-ödem, kalcinos	
Sociala förhållanden			Inlärnings- svårigheter		
Immun-systemet		Överkänslighet			Allergi s-kt ödem*, bind- hinne- ödem*
Reproduktio- nsorgan och bröstkörtel			Erekttil dysfunktion, sexuell dysfunktion		
Psykiska störningar	Depress- ion	Bradyfreni (långsamma förstånds och känslomässiga funktioner), insomni, expressiv språkstörning, ångest, förvirrings- tillstånd, desorientering, aggression, humörför- ändring, agitation, humörsväng-	Själsdödsstank- ar, självmords- försök, hallucination, psykotisk störning, hörselhallucina- tion, synhallucination , apati, avsaknad av spontan tal, sömnstörning, affektlabilitet, minskad libido, rastlöshet, gråt, dysfemi,	Mani, anorgasmi, paniksyndrom, störd sexuell upphetsning, känsla av förtvivlan*, onormal orgasmi, hypomani, minskad orgasmi-känsla	

		ningar, nedstämdhet, vrede, onormalt beteende	euforisk sinnesstämning, paranoia, perseveration, panikattack, gråtmildhet, lässtörning, insomningssvår- heter, flack affekt, onormalt tänkande, förlust av libido, håglöshet, svårigheter att vidmakthålla sömn, distraherbarhet, för tidigt uppvaknande, panikreaktion, förhöjd sinnesstämning		
--	--	--	--	--	--

* Identifierad som en biverkning I spontana rapporter efter godkännandet för försäljning. Dess frekvens beräknades baserat på data från kliniska prövningar.

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

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

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

Behandling

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: 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 topiramats 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. Topiramater 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 topiramater var koncentrationsberoende i området 1 µM till 200 µM, med lägsta aktivitet observerad vid 1 µM till 10 µM.

Dessutom hämmar topiramater 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 topiramater 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. Topiramater har endast svag effekt när det gäller att blockera kloniska anfall som inducerats av GABA_A-receptorantagonisten pentylenetetrazol. Studier på mus som samtidigt får topiramater 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 topiramater och dess kliniska effekt. Inga tecken på tolerans har visats hos människor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Formuleringarna med den filmdragerade tabletten och den hårda kapseln är bioekvivalenta.

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

Topiramater 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 ^{14}C -topiramat minst 81 %. Mat hade ingen kliniskt signifikant effekt på topiramats biotillgänglighet.

Distribution

I allmänhet binds 13 till 17 % av topiramat till plasmaproteiner. Man har observerat ett bindningsställe med låg kapacitet för topiramat i/på erytrocyter, 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

Topiramat metaboliseras inte i så hög utsträckning (~20 %) hos friska frivilliga försökspersoner. Det metaboliseras upp till 50 % hos patienter som får samtidig antiepileptikabehandling med kända inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer. Sex metaboliter som bildas genom hydroxylering, hydrolys och glukuronidering har isolerats, karakteriserats och identifierats från plasma, urin och feces hos människa. Varje metabolit utgör mindre än 3 % av den totala radioaktivitet som utsöndras efter administrering av ^{14}C -topiramat. 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 topiramat och dess metaboliter via njurarna (minst 81 % av dosen). Ungefär 66 % av dosen av ^{14}C -topiramat utsöndrades oförändrad i urinen inom fyra dagar. Efter dosering två gånger per dag av 50 mg och 100 mg topiramat, var genomsnittlig renalt clearance ca 18 ml/min respektive 17 ml/min. Det finns bevis på renal tubulär reabsorption av topiramat. Detta stöds av studier på råttor där topiramat 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.

Topiramat 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 topiramat två gånger per dag, var den genomsnittliga elimineringshalveringstiden ca 21 timmar.

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

Topiramats plasmaclearance och renala clearance minskar hos patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{CL}_{\text{CR}} \leq 60$ ml/min), och plasmaclearance minskar hos patienter med terminal njursjukdom. Till följd av detta förväntas högre plasmakoncentrationer vid steady-state för en

given dos hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med dem som har normal njurfunktion. Topiramats avlägsnas effektivt från plasma genom hemodialys.

Topiramats plasmaclearance minskar hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion.

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 hanråttor vid doser upp till 100 mg/kg/dag.

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

Hos råttor 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 råttor 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 honråttor som behandlats med 20 mg/kg/dag eller 100 mg/kg/dag under dräktighet och digivning. Topiramats passerar placentabarriären hos råttor.

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse (potatis stärkelse)
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
50 och 100 mg:
Gul järnoxid (E172)
200 mg:
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter finns tillgängliga i aluminium/aluminium blister i förpackningsstorlekarna

25 mg: 10, 28, 60, 100, 200
50 mg: 28, 60, 100, 200
100 mg: 28, 60, 100, 200
200 mg: 28, 60, 100, 200

och även i HDPE burk med barnskyddat förseglat polypropenlock och silikagel som torkmedel i förpackningsstorleken 60 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
Torsgatan 11
111 23 Stockholm
Sweden

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 27817
50 mg: 27818
100 mg: 27819
200 mg: 27820

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-03-05

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2012-06-21