

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELST NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Topiramat Orion 25 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg topiramat.

Hjälpämne med känd effekt: 20,1 mg laktos (som monohydrat)/filmdragerad tablett.

Topiramat Orion 50 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg topiramat.

Hjälpämne med känd effekt: 40,2 mg laktos (som monohydrat)/filmdragerad tablett.

Topiramat Orion 100 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg topiramat.

Hjälpämne med känd effekt: 80,4 mg laktos (som monohydrat)/filmdragerad tablett.

Topiramat Orion 200 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg topiramat.

Hjälpämne med känd effekt: 58,6 mg laktos (som monohydrat)/filmdragerad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Filmdragerad tablett.

Topiramat Orion 25 mg filmdragerade tabletter:
Vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, präglade "E" på ena sidan och "22" på den andra.

Topiramat Orion 50 mg filmdragerade tabletter:
Ljust guldfärgade, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, präglade "E" på ena sidan och "33" på den andra.

Topiramat Orion 100 mg filmdragerade tabletter:
Mörkt guldfärgade, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med snedslipade kanter, präglade "E" på ena sidan och "23" på den andra.

Topiramat Orion 200 mg filmdragerade tabletter:

Rosafärgade, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med snedslipade kanter, präglade "E" på ena sidan och "24" på den andra.

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

Dosering

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

Det är inte nödvändigt att övervaka plasmakoncentrationerna av topiramat för att optimera behandlingen med Topiramat Orion. 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 Orion kan kräva dosjustering av Topiramat Orion.

Hos patienter med eller utan anamnes på krampanfall eller epilepsi ska antiepileptika (AED), 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 AED sätts ut för att uppnå monoterapi med topiramat, ska hänsyn tas till de effekter detta kan få på anfallskontrollen. Om inte säkerhetsöverbäganden 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 Orion (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.

Pediatrisk 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 med topiramat vid monoterapi 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).

Pediatrisk population (barn från 2 års ålder)

Rekommenderad total dygnsdos för topiramat som tilläggsbehandling är ungefär 5–9 mg/kg/dygn uppdelat på två dostillfällen. Titringen bör 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. Titringen 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 iaktas på grund av ökad incidens av biverkningar.

Pediatrisk population

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

Allmänna doseringsrekommendationer för Topiramat Orion i särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Topiramat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion ($CL_{CR} \leq 70$ 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 Orion motsvarande ungefär en halv daglig dos ges till patienter med terminal njursvikt de dagar de genomgår hemodialys. Tilläggsdosen ska ges uppdelat på dostillfällen 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.

Flickor och fertila kvinnor

Behandling med topiramat ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla epilepsi eller migrän.

Andra behandlingsalternativ ska övervägas för flickor och fertila kvinnor. Behovet av topiramatbehandling i dessa populationer ska omvärderas minst en gång per år (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

Administreringssätt

Topiramat Orion finns som filmdragerade tabletter. Det rekommenderas att de filmdragerade tabletterna inte bryts. Topiramat Orion kan intas med eller utan måltid och bör sväljas hela tillsammans med tillräcklig mängd vätska.

Om lägre doser än 25 mg behövs, bör andra medicinska produkter innehållande den aktiva substansen topiramat användas.

4.3 Kontraindikationer

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

Migränprofylax:

- vid graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

Epilepsi:

- vid graviditet, förutom om det saknas lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel. Det enda undantaget är kvinnor som inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och som planerar en graviditet och är fullt informerade om riskerna med att ta topiramat under graviditeten (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

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).

Graviditetspreventionsprogram

Topiramat kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar och hämmad fostertillväxt när det administreras till en gravid kvinna.

Vissa data tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn som har exponerats för topiramat *in utero*, medan andra data inte visar på en sådan ökad risk (se avsnitt 4.6).

Fertila kvinnor

Graviditetstest bör utföras innan behandling med topiramat sätts in hos fertila kvinnor.

Patienten måste vara fullständigt informerad och förstå riskerna som är förenade med användning av topiramat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6). Om kvinnan planerar en graviditet, måste hon känna till att kontakt med specialist krävs för att diskutera byte till alternativa behandlingar innan hon slutar använda preventivmedel. Om kvinnan blir gravid eller tror att hon kan vara gravid måste hon känna till att omedelbar kontakt med en specialist krävs.

Flickor

Förskrivare måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor som använder topiramat förstår behovet av att kontakta en specialist när flickan får sin första menstruation. Vid den tidpunkten ska patienten och föräldrarna/vårdnadshavarna ges omfattande information om riskerna med topiramatexponering *in utero* och behovet av att använda högeffektiva preventivmedel så snart det är aktuellt. Behovet av fortsatt topiramatbehandling ska omvärderas och andra behandlingsalternativ ska också övervägas.

Det finns utbildningsmaterial gällande dessa åtgärder för vårdpersonal och patienter (eller föräldrar/vårdnadshavare). Patientguiden måste ges till alla fertila kvinnor som använder topiramat och till föräldrar/vårdnadshavare till flickor. Ett patientkort medföljer i förpackningen till Topiramat Orion.

Oligohidros

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

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 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 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 rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)) har rapporterats hos patienter som får topiramat (se avsnitt 4.8). Det är rekommenderat att patienter

informeras om tecken på allvarliga hudreaktioner. Om SJS eller TEN misstänks ska behandlingen med Topiramat Orion avslutas.

Njursten

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

Riskfaktorer för njursten inkluderar tidigare njurstensbildning, familjeanamnes av njursten och hyperkalciuri (se nedan – Metabolisk acidosis och följd tillstånd). 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 njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Topiramat bör ges med försiktighet till patienter med leverfunktionsnedsättning då clearance för topiramat kan vara nedsatt.

Akut myopi och sekundärt glaukom med trångkammavinkelsyndrom

Ett syndrom bestående av akut myopi förknippad med sekundärt glaukom med trångkammavinkel har rapporterats hos patienter som får topiramat. Symtomen inkluderar akut insättande försämring av synskärpan och/eller ögonsmärtor. De oftalmologiska fynden kan inkludera vissa eller alla av följande: myopi, mydriasis, grund främre kammare, okulär hyperemi (rödhet), koroidalavlossning, avlossning av retinalt pigmentepitel, makulära striae och ökat intraokulärt tryck. Detta syndrom kan vara förknippat med supraciliär utgjutning, vilket medför främre förskjutning av lins och iris, med sekundärt glaukom med trångkammavinkel. Symtomen uppkommer vanligtvis inom 1 månad efter initiering av topiramatbehandling. I motsats till primärt glaukom med trångkammavinkel, vilket är sällsynt hos patienter som är yngre än 40 år, har sekundärt glaukom med trångkammavinkel 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.

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 och följd tillstånd

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/dygn eller högre hos vuxna och vid ca 6 mg/kg/dygn 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, allvarlig respiratorisk sjukdom,

status epileptikus, diarré, kirurgi, ketogen diet eller vissa läkemedel) kan förstärka de bikarbonatsänkande effekterna av topiramat.

Kronisk, obehandlad metabolisk acidosis ökar risken för njursten och nefrokalcinosis och kan eventuellt leda till osteopeni (se ovan – Njursten).

Kronisk metabolisk acidosis hos pediatrika patienter kan minska tillväxthastigheten. Effekten av topiramat på benvävnadsrelaterade följdtilstånd har inte systematiskt undersökts i vuxna populationer. En ettårig, öppen studie med pediatrika patienter mellan 6 och 15 år är genomförd (se avsnitt 5.1).

Beroende på bakomliggande tillstånd, rekommenderas lämplig utvärdering inklusive serumbikarbonatnivåer vid behandling med topiramat. Om tecken eller symtom förekommer (t.ex. Kussmauls andning, dyspné, anorexi, illamående, kräkningar, överdriven trötthet, takykardi eller arytmier) som tyder på metabolisk acidosis, 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.

Nedsatt kognitiv funktion

Kognitiv nedsättning vid epilepsi är multifaktoriell och kan bero på den underliggande etiologi, på grund av epilepsi eller på grund av den antiepileptiska behandlingen. I litteraturen finns det rapporter om nedsättning av kognitiva funktioner hos vuxna som behandlas med topiramat och som kräver dosminskning eller utsättning av behandlingen. Studier som visar det kognitiva utfallet hos barn som behandlas med topiramat är otillräckliga och dess effekter i detta avseende behöver utvärderas.

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 tillägsbehandling med topiramat, rekommenderas att hyperammonemisk encefalopati övervägas 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 viktnedgång. Kosttillägg eller ökat födointag kan övervägas om patienten förlorar i vikt vid behandling med topiramat.

Hjälpämnen

Laktosintolerans

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

OBS! Tablettbehållaren innehåller torkmedel. Torkmedlet får inte förtäras.

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 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 CYP2C19 och kan andra störa andra substanser som metaboliseras via detta enzym (t ex diazepam, imipramin, moklobemid, progulanil, 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

↔ = Inegen effekt på plasmakoncentration ($\leq 15\%$ 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 Orion och alkohol eller andra centraldämpande (CNS) 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.

Systemiska hormonella 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 systemiska hormonella preventivmedel tillsammans med Topiramat Orion. Patienter ska uppmanas att rapportera eventuella förändringar i blödningsmönstret. Den antikonceptionella effekten kan minska även utan genombrottsblödningar. Kvinnor som använder systemiska hormonella preventivmedel ska rådas att även använda ett barriärskydd.

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 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_{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_{ss} för den aktiva hydroximetaboliten, liksom en minskning på 60 % av C_{max,ss} och AUC_{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.

Glibenklamid

En läkemedelsinteraktionsstudie som genomfördes på patienter med typ 2-diabetes utvärderade farmakokinetiken vid steady-state för glibenklamid (5 mg/dag) ensamt och tillsammans med topiramat (150 mg/dag). Det skedde en minskning på 25 % av AUC₂₄ för glibenklamid vid administrering av topiramat. Den systemiska exponeringen för de aktiva metaboliterna, 4-*trans*-hydroxi-glyburid (M1) och 3-*cis*-hydroxi-glyburid (M2), minskade också med 13 % respektive 15 %. Farmakokinetiken vid steady-state för topiramat var opåverkad av samtidig administrering av glibenklamid.

När topiramat läggs till glibenklamidbehandling eller glibenklamid 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°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.

Warfarin

Minskad protrombintid/internationellt normaliserat ratio (PT/INR) har rapporterats hos patienter behandlade med topiramat i kombination med warfarin. INR ska därför noggrant övervakas hos patienter som samtidigt behandlas med topiramat och warfarin.

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 (AED) i allmänhet

Specialistråd angående de potentiella riskerna för ett foster som både epileptiska anfall och antiepileptisk behandling orsakar ska ges till fertila kvinnor, och särskilt till kvinnor som planerar att bli gravida och kvinnor som är gravida. Behovet av behandling med antiepileptika ska 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 fostret. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra, eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än för monoterapi, beroende på involverade antiepileptika.

Risk relaterad till topiramat

Topiramat är teratogent hos mus, råtta och kanin (se avsnitt 5.3). Hos råtta passerar topiramat placentabarriären.

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

Kliniska data från graviditetsregister indikerar att spädbarn som har exponerats *in utero* för topiramat som monoterapi har:

Allvarlig medfödd missbildning och hämmad fostertillväxt

- 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 topiramat 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 %). Data från en observationell populationsbaserad registerstudie från de nordiska länderna visar på en 2 till 3 gånger högre prevalens av allvarliga medfödda missbildningar (upp till 9,5 %) jämfört med hos en referensgrupp som inte tog antiepileptika (3,0 %). Dessutom indikerar data från andra studier att det, jämfört med monoterapi, finns en ökad risk för teratogena effekter i samband med användning av antiepileptika i kombinationsterapi. Risken har rapporterats vara dosberoende. Effekterna har observerats för alla doser. Hos kvinnor som behandlas med topiramat och som har fått ett barn med en medfödd missbildning verkar det finnas en ökad risk för missbildningar i efterföljande graviditeter vid exponering för topiramat.
- En högre förekomst av låg födelsevikt (< 2 500 g) jämfört med en referensgrupp.
- En högre förekomst av att vara liten för gestationsåldern (SGA, definierad som födelsevikt under den 10:e percentilen korrigerad för gestationsåldern och stratifierad efter kön). I The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry var risken för SGA hos barn till kvinnor som fick topiramat 18 % jämfört med 5 % hos barn till kvinnor utan epilepsi som inte fick ett antiepileptikum. De långsiktiga konsekvenserna av dessa fynd kunde inte fastställas.

Neuropsykiatrisk funktionsnedsättning

- Data från två observationella populationsbaserade registerstudier genomförda i väsentligen samma datauppsättning från de nordiska länderna tyder på att det kan finnas en 2 till 3 gånger högre prevalens av autismspektrumstörningar, intellektuell funktionsnedsättning eller ADHD. Studierna inkluderade nästan 300 barn till mammor med epilepsi som exponerades för topiramat *in utero*, och jämfördes med barn till mammor med epilepsi som inte exponerades för ett antiepileptikum. Data från en tredje observationell kohortstudie från USA tyder inte på en ökad kumulativ incidens av sådana utfall vid 8 års ålder hos cirka 1 000 barn till mödrar med epilepsi som exponerades för topiramat *in utero* jämfört med hos barn till mödrar med epilepsi som inte exponerades för ett antiepileptikum.

Indikation epilepsi

- Topiramat är kontraindicerat vid graviditet, förutom om det saknas lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).
- Kvinnan måste vara fullständigt informerad om och införstådd med riskerna att använda topiramat under graviditet. Detta inkluderar diskussion om riskerna med okontrollerad epilepsi för graviditeten.
- Om en kvinna planerar att bli gravid, ska man försöka att byta till en lämplig alternativ behandling innan preventivmedel sätts ut.
- Om en kvinna som behandlas med topiramat blir gravid, ska hon omedelbart remitteras till specialist för att ompröva behandling med topiramat och överväga andra behandlingsalternativ.

- Om topiramat används under graviditeten, ska patienten remitteras till en specialist för utvärdering och rådgivning angående den exponerade graviditeten. Noggrann prenatal övervakning ska utföras.

Indikation profylax av migränhuvudvärk

Topiramat är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Fertila kvinnor (alla indikationer)

Topiramat är kontraindicerat till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel. Det enda undantaget är kvinnor med epilepsi som inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och som planerar en graviditet och är fullt informerad om riskerna med att ta topiramat under graviditeten (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6).

Minst ett högeffektivt preventivmedel (t.ex. spiral) eller två kompletterande former av preventivmedel inklusive en barriärmetod ska användas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5) under behandlingen och i minst 4 veckor efter att behandlingen med Topiramat Orion har avslutats.

Andra behandlingsalternativ ska övervägas för fertila kvinnor.

Graviditetstest bör utföras innan behandling med topiramat sätts in hos fertila kvinnor.

Patienten måste vara fullständigt informerad och förstå riskerna som är förenade med användning av topiramat under graviditet. Detta inkluderar behovet av en specialistkonsultation om kvinnan planerar en graviditet och av omedelbar kontakt med en specialist om hon blir gravid eller tror att hon kan vara gravid och tar topiramat.

För kvinnor med epilepsi ska riskerna med okontrollerad epilepsi för graviditeten också beaktas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

För flickor, se avsnitt 4.4.

Amning

Djurstudier har visat att topiramat utsöndras 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 human 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 man ska avstå från/sätta ut behandlingen med topiramat med hänsyn taget till fördelen för barnet att ammas och fördelen med topiramatbehandling för kvinnan (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Topiramat har mindre eller måttlig effekt 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.

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 viktnedgång.

Tabell 1: Biverkningar av topiramat					
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Naso-faryngit*				
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili	Neutropeni*	
Immunsystemet		Över-känslighet			Allergiskt ödem*
Metabolism och nutrition		Anorexi, minskad aptit	Metabolisk acidosis, hypokalemi, ökad aptit, polydipsi	Hyper-kloremisk acidosis, hyper-ammonemi*, hyper-ammonemisk encefalopati *	
Psykiatriska tillstånd	Depression	Bradyfreni (långsamma förstånd och känslomässiga funktioner), insomni, expressiv språkstörning, ångest, förvirrings-tillstånd, desorientering, aggression, humör-förändring, agitation,	Själv-mords-tankar, själv-mords-försök, hallucination, psykotisk störning, hörsel-hallucination, syn-hallucination, apati, avsaknad av spontant tal, sömnstörning, affektlabilitet, minskad libido, rastlöshet, gråt,	Mani, panik-syndrom, känsla av förtvivlan*, hypomani	

Tabell 1: Biverkningar av topiramat					
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		humör-svängningar, nedstämdhet, vrede, onormalt beteende	dysfemi, euforisk sinnesstämning, paranoia, perseveration, panikattack, gråtmildhet, lässtörning, insomnings-svårigheter, flack affekt, onormalt tänkande, förlust av libido, håglöshet, svårigheter att vidmakthålla sömnen, distraherbarhet, för tidigt uppvaknande, panikreaktion, förhöjd sinnesstämning		
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi, somnolens, yrsel	Störd uppmärksamhet, minnes-försämring, amnesi, kognitiv störning, mental försämring, försämrade psykomotoriska färdigheter, kramper, onormal koordination, tremor, letargi, hypestesi, nystagmus, smakrubbning, balans-rubbning, dysartri, intensions-tremor, sedering	Minskad medvetande-grad, 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,	Apraxi, sömn-störning vid dygnsrytm-störning, hyperestesi, nedsatt luktförmåga, avsaknad av luktsinne, essentiell tremor, akinesi, okänslighet för stimuli	

Tabell 1: Biverkningar av topiramat					
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			dysestesi, nedsatt smak- förmåelse, stupor, klumpighet, aura, förlorad smak- förmåelse, 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, ackommo- dations- störning, förändrat djupseende, flimmer- skotom, ögonlocks- ödem*, nattblindhet, amblyopi	Glaukom med trång kammar- vinkel*, makulo- pati*, ögon- rörelse- störning*, bindhinne- ödem*, uveit
Öron och balansorgan		Vertigo, tinnitus, öronvärk	Dövhhet, ensidig dövhhet, neurosensorisk dövhhet, obehag i öronen, försämrad hörsel		
Hjärtat			Bradykardi, sinusbradykardi, palpitationer		
Blodkärl			Hypotension, ortostatisk hypotension, rodnad, värmevallning	Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, näsblödning, nästäppa, rinorré, hosta*	Ansträngnings- dyspné, paranasal sinushyper- sekretion, dysfoni		

Tabell 1: Biverkningar av topiramat					
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående, diarré	Kräkningar, förstoppning, övre buksmärt, dyspepsi, buksmärt, muntorrhet, magobehag, oral parestesi, gastrit, bukobehag	Pankreatit, flatulens, gastroesofagal refluxsjukdom, nedre buksmärt, 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, hudmissfärgningar, allergisk dermatit, svullet ansikte	Stevens-Johnsons syndrom*, erythema multiforme*, onormal hudlukt, periorbitalt ödem*, lokal urtikaria	Toxisk epidermal nekrolus*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, muskelskramper, myalgi, muskelryckningar, muskelsvaghet, muskuloskeletala bröstsmärtor	Ledsvallnad*, muskuloskeletalt stelhet, flanksmärt, muskeltrötthet		Extremitets- obehag*
Njurar och urinvägar		Njursten, pollakisuri, dysuri, nefrokalcinos*	Urinsten, urininkontinens, hematuri, inkontinens, miktionsträngningar, njurkolik, njursmärt	Uretärsten, renal tubulär acidosis*	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektill dysfunktion, sexuell dysfunktion		

Tabell 1: Biverkningar av topiramat					
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet	Pyrexia, asteni, irritabilitet, gångrubbning, känsla av att vara onormal, sjukdomskänsla	Hypertermi, törst, influensaliknande sjukdom*, tröghet, perifer kyla, berusningskänsla, nervositet	Ansiktsödem	
Undersökningar och provtagningar	Viktminskning	Viktökning*	Förekomst av kristaller i urin, onormalt tandemgångstest, minskat antal vita blodkroppar, leverenzymstegring	Minskat blodbikarbonat	
Sociala förhållanden			Inlärnings svårigheter		
* Identifierad som en biverkning i spontana rapporter efter godkännandet för försäljning. Dess frekvens beräknades baserat på förekomsten i kliniska provningar eller beräknades om händelsen inte förekom i kliniska provningar.					

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

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
- gångrubbning.

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

- eosinofili
- psykomotorisk hyperaktivitet

- vertigo
- kräkningar
- hypertermi
- pyrexia
- inlärningsssvårigheter.

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 via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Överdoser av topiramat har rapporterats. Tecken och symtom omfattar kramper, dåsigheit, 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

I händelse av överdos ska topiramatbehandlingen avbrytas och allmän understödande behandling ges tills klinisk toxicitet har minskat eller gått tillbaka. Patienten ska vara väl hydrerad. Hemodialys har visats vara ett effektivt sätt att avlägsna topiramat ur kroppen. Andra åtgärder kan också vidtas efter läkares bedömning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod N03AX11

Topiramat klassificeras som en sulfamat-substituerad monosackarid. Den exakta mekanismen med vilken topiramat 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 topiramat på ett tidsberoende sätt, vilket tyder på en tillståndsberoende blockering av natriumkanaler. Topiramat 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 topiramat potentierar aktiviteten hos denna hämmande neurotransmittor.

Denna effekt blockerades inte av flumazenil, en bensodiazepinantagonist, och inte heller ökade topiramat längden på kanalöppningstiden, vilket skiljer topiramat 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.

Monoterapi till patienter mellan 6 och 15 år med nydebuterad eller nydiagnosticerad epilepsi

En ettårig, öppen studie med pediatrika patienter mellan 6 och 15 år med 63 individer med nydiagnosticerad eller nydebuterad epilepsi genomfördes för att utvärdera effekterna av topiramat (28 individer) kontra levetiracetam på tillväxt, utveckling och benmineralisering. Fortsatt tillväxt observerades i båda behandlingsgrupperna men topiramatgruppen visade en statistiskt signifikant minskning i medelvärde för årlig förändring från baslinje för kroppsvikt och bentäthet jämfört med levetiracetamgruppen. En liknande trend sågs också för längd och tillväxthastighet men var inte statistiskt signifikant. Tillväxtrelaterade förändringar var varken kliniskt signifikanta eller behandlingsbegränsande. Andra förväxlingsfaktorer kan inte uteslutas.

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 $\mu\text{g/ml}$ 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 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

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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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.

Linjäritet/icke-linjäritet

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.

Användning med andra AED

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

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 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) clearance-hastigheten 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 AED 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 topiramat 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. Topiramat passerar placentabariären hos råttor.

Hos unga råttor 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

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80
Gul järnoxid (E172) (endast i 50 mg och 100 mg tabletter)
Röd järnoxid (E172) (endast i 200 mg tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, ogenomskinlig HDPE-burk med polypropenlock och silikagel som torkmedel i förpackningsstorlekar 60 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 26073
50 mg: 26074
100 mg: 26075
200 mg: 26076

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-03-06/2012-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-29