SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topiramaat Glenmark 25 mg, filmomhulde tabletten
Topiramaat Glenmark 50 mg, filmomhulde tabletten
Topiramaat Glenmark 100 mg, filmomhulde tabletten
Topiramaat Glenmark 200 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg topiramaat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Topiramaat Glenmark 25 mg, filmomhulde tabletten: lactose 28,5 mg/filmomhulde tablet.

Topiramaat Glenmark 50 mg, filmomhulde tabletten: lactose 57 mg/filmomhulde tablet en zonnegeel 0,05 mg/filmomhulde tablet.

Topiramaat Glenmark 100 mg, filmomhulde tabletten: lactose 114 mg/filmomhulde tablet.

Topiramaat Glenmark 200 mg, filmomhulde tabletten: lactose 228 mg/filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet
Topiramaat Glenmark 25 mg, filmomhulde tabletten zijn ronde, witte, filmomhulde tabletten met ‘G’ gegraveerd op de ene zijde en ‘25’ op de andere.

Topiramaat Glenmark 50 mg, filmomhulde tabletten zijn ronde, gele, filmomhulde tabletten met ‘G’ gegraveerd op de ene zijde en ‘50’ op de andere.

Topiramaat Glenmark 100 mg, filmomhulde tabletten zijn ronde, gele, filmomhulde tabletten met ‘G’ gegraveerd op de ene zijde en ‘100’ op de andere.

Topiramaat Glenmark 200 mg, filmomhulde tabletten zijn ronde, roze, filmomhulde tabletten met ‘G’ gegraveerd op de ene zijde en ‘200’ op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Monotherapie bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 6 jaar met partiële aanvallen met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen en primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen.

Adjuvante therapie bij kinderen van 2 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen met partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie of met primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen en voor de behandeling van aanvallen geassocieerd met het Lennox-Gastaut syndroom.

Topiramaat is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de profylaxe van migraine na zorgvuldige evaluatie van mogelijke alternatieve behandelingsopties. Topiramaat is niet bedoeld voor acute behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het wordt aanbevolen de behandeling te starten met een lage dosis, gevolgd door titratie tot een werkzame dosis. De dosering en de titratiesnelheid dienen te worden uitgevoerd op geleide van de klinische respons.

Het is niet nodig om de topiramaat-plasmaconcentraties te volgen om de behandeling met topiramaat te optimaliseren. In zeldzame gevallen kan bij toevoeging van topiramaat aan fenytoïne aanpassing van de fenytoïnedosis nodig zijn om een optimaal klinisch resultaat te bereiken. Bij toevoeging of stopzetting van fenytoïne en carbamazepine aan een adjuvante behandeling met topiramaat kan aanpassing van de dosis van topiramaat nodig zijn.

Bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van epileptische aanvallen dienen anti-epileptica, waaronder topiramaat, geleidelijk te worden afgebouwd om de mogelijkheid van aanvallen of een verhoogde aanvalsfrequentie te minimaliseren. In klinische studies werden de dagdoseringen bij volwassenen met epilepsie elke week verminderd met 50-100 mg. Bij volwassenen die topiramaat in doseringen tot 100 mg/dag als migraineprofylaxe gebruikten, werden de dagdoseringen elke week met 25-50 mg verminderd. In klinische studies bij kinderen werd topiramaat geleidelijk afgebouwd over een periode van 2 tot 8 weken.

Monotherapie epilepsie

Algemeen
Als gelijktijdig voorgeschreven anti-epileptica worden gestopt om te komen tot monotherapie met topiramaat, dient men rekening te houden met de effecten die dit kan hebben op de aanvalscontrole. Tenzij uit veiligheidsoogpunt de gelijktijdige toediening van het andere anti-epilepticum onmiddellijk moet worden gestopt, verdient het aanbeveling om het gelijktijdig toegediende anti-epilepticum geleidelijk te stoppen, met een afname van ongeveer een derde van de dosis om de twee weken.

Als enzyminducerende geneesmiddelen worden gestopt, zal de concentratie topiramaat toenemen. Een verlaging van de topiramaatdosis kan dan nodig zijn op basis van het klinisch resultaat.

Volwassenen
De dosering en de titratiesnelheid dienen te worden uitgevoerd op geleide van de klinische respons. De titratie dient te beginnen met 25 mg 's avonds gedurende één week. Vervolgens dient de dagelijkse dosis elke week of om de twee weken met 25-50 mg verhoogd te worden, toegediend in twee aparte innamen. Als de patiënt dit titratieschema niet verdraagt, kunnen

kleinere verhogingen van de dosis of langere intervallen tussen de verhogingen worden toegepast.

De aanbevolen aanvankelijke streefdosering voor monotherapie met topiramaat bij volwassenen is 100 mg/dag tot 200 mg/dag, in 2 aparte innamen. De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis is 500 mg in 2 aparte innamen. Sommige patiënten met refractaire vormen van epilepsie hebben monotherapie met topiramaat verdragen in doseringen van 1000 mg/dag. Deze doseringsadviezen gelden voor alle volwassenen, ook voor ouderen, als er tenminste geen sprake is van een bestaande nieraandoening.

Pediatrische patiënten (kinderen ouder dan 6 jaar)
De dosering en de titratiesnelheid dienen te worden uitgevoerd op geleide van de klinische respons. Behandeling van kinderen ouder dan 6 jaar dient te beginnen met 0,5 tot 1 mg/kg 's avonds gedurende de eerste week. Vervolgens dient de dosis elke week of om de twee weken verhoogd te worden met stappen van 0,5 tot 1 mg/kg/dag, toegediend in twee aparte innamen. Als het kind dit titratieschema niet verdraagt, kunnen kleinere verhogingen van de dosis of langere intervallen tussen de verhogingen worden toegepast.

De aanbevolen aanvankelijke streefdosering voor monotherapie met topiramaat bij kinderen ouder dan 6 jaar is 100 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons (dit is ongeveer 2,0 mg/kg/dag bij kinderen van 6-16 jaar).

Adjuvante therapie voor epilepsie (partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie, primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen of aanvallen geassocieerd met het Lennox-Gastaut-syndroom)

Volwassenen
De behandeling dient te beginnen met 25-50 mg 's avonds gedurende één week. Gebruik van lagere begindoseringen is gemeld, maar is niet systematisch onderzocht. Vervolgens dient de dosis elke week of om de twee weken met 25-50 mg/dag verhoogd te worden, toegediend in twee aparte innamen. Bij sommige patiënten kan de werkzaamheid worden bereikt met een eenmaaldaagse inname.

In klinische studies naar adjuvante therapie was 200 mg de laagste werkzame dosis. De gebruikelijke dagelijkse dosis is 200-400 mg in twee aparte innamen.

Deze doseringsadviezen gelden voor alle volwassenen, ook voor ouderen, als er tenminste geen sprake is van een bestaande nieraandoening (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten (kinderen van 2 jaar en ouder)
De aanbevolen totale dagelijkse dosis van topiramaat als adjuvante therapie is ongeveer 5 tot 9 mg/kg/dag, in twee aparte innamen. De titratie dient te beginnen met 25 mg (of minder, uitgaand van 1 tot 3 mg/kg/dag) elke avond gedurende de eerste week. Vervolgens dient de dosis elke week of om de twee weken met stappen van 1 tot 3 mg/kg/dag verhoogd te worden (toegediend in twee aparte innamen) om de optimale klinische respons te bereiken.

Dagelijkse doseringen tot 30 mg/kg/dag zijn onderzocht en werden doorgaans goed verdragen.

Migraine

Volwassenen
De aanbevolen totale dagelijkse dosis van topiramaat voor de profylaxe van migraine is 100 mg/dag, in twee aparte innamen. De titratie dient te beginnen met 25 mg 's avonds gedurende één week. Vervolgens dient de dosis elke week verhoogd te worden met 25 mg/dag. Als de

patiënt dit titratieschema niet verdraagt, kunnen langere intervallen tussen de verhogingen worden toegepast.

Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een totale dagelijkse dosis van 50 mg/dag. Patiënten hebben totale dagelijkse doses ontvangen tot 200 mg/dag. Deze dosis kan gunstig zijn voor sommige patiënten. Desondanks is voorzichtigheid geboden door een verhoogde incidentie van bijwerkingen.

Pediatrische patiënten
Topiramaat wordt niet aanbevolen voor de behandeling of preventie van migraine bij kinderen, vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Algemene aanbevelingen voor de dosering van topiramaat bij bijzondere patiëntenpopulaties

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met nierinsufficiëntie ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) dient topiramaat met voorzichtigheid te worden toegediend omdat de plasma- en renale klaring van topiramaat zijn verminderd. Bij personen met een bekende nierinsufficiëntie kan meer tijd nodig zijn voor het bereiken van de steady-state na elke dosis. De helft van de gebruikelijke start- en onderhoudsdosis wordt aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten in het eindstadium van nierfalen dient op dagen dat de patiënt hemodialyse ondergaat een aanvullende dosis topiramaat te worden toegediend gelijk aan ongeveer de helft van de dagelijkse dosis, aangezien topiramaat door hemodialyse uit het plasma wordt verwijderd. De aanvullende dosis dient in verdeelde doses te worden toegediend aan het begin en na het beëindigen van de hemodialyse. De aanvullende dosis kan verschillen, afhankelijk van de kenmerken van de gebruikte dialyseapparatuur (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie dient topiramaat met voorzichtigheid te worden toegediend omdat de klaring van topiramaat is verminderd.

Ouderen
De dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen, op voorwaarde dat de nieren goed functioneren.

Vrouwelijke kinderen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd
Behandeling met topiramaat dient te worden ingesteld en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van epilepsie en migraine.

Alternatieve behandelingsopties dienen te worden overwogen bij vrouwelijke kinderen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De noodzaak van de topiramaatbehandeling in deze patiëntengroepen moet tenminste eenmaal per jaar opnieuw worden geëvalueerd (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.6).

Wijze van toediening

De tabletten mogen niet worden gebroken en dienen in hun geheel te worden ingenomen met een ruime hoeveelheid water.

Voor doses die met deze sterkte niet realiseerbaar of praktisch uitvoerbaar zijn, zijn andere sterkten van dit geneesmiddel verkrijgbaar.

De tabletformularia zijn niet geschikt voor kinderen die doseringen van minder dan 25 mg/dag nodig hebben. Een geschikte formulering moet worden voorgeschreven.
Topiramaat kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Profylaxe van migraine:
- tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen uiterst doeltreffende anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.6).

Epilepsie:
- tijdens de zwangerschap, tenzij er geen passende alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen uiterst doeltreffende anticonceptie gebruiken. De enige uitzondering is een vrouw voor wie er geen passend alternatief beschikbaar is, maar die een zwangerschapswens heeft en volledig is geïnformeerd over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In situaties waarin snelle afbouw van topiramaat medisch noodzakelijk is, wordt geëigende controle aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Zoals met andere anti-epileptische geneesmiddelen, kunnen sommige patiënten met topiramaat een verhoogde frequentie van aanvallen of het ontstaan van nieuwe typen aanvallen ervaren. Deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van een overdosis, een afname in plasmaconcentraties van gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, het voortschrijden van de ziekte of een paradoxisch effect.

Adequate vochtinname tijdens het gebruik van topiramaat is zeer belangrijk. Vochtinname kan het risico op nefrolithiase (zie hieronder) verminderen. Adequate vochtinname voor en tijdens activiteiten zoals lichamelijke inspanning of blootstelling aan hogere temperaturen kan het risico op warmtegerelateerde bijwerkingen verminderen (zie rubriek 4.8).

<u>Programma voor zwangerschapspreventie</u>
Indien topiramaat wordt toegediend aan zwangere vrouwen, kan het ernstige aangeboren afwijkingen en groeivertraging van de foetus veroorzaken.

Sommige gegevens duiden op een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld aan topiramaat. Maar uit andere gegevens komt een dergelijk verhoogd risico niet naar voren (zie rubriek 4.6).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd
Alvorens bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd de behandeling met topiramaat in te stellen, dient een zwangerschapstest te worden gedaan.

De patiënt dient volledig te zijn geïnformeerd over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap en dient deze risico's te begrijpen (zie rubriek 4.3 en 4.6). Indien de vrouw een zwangerschapswens heeft, vallen hieronder een specialistisch consult om een alternatieve behandeling in te stellen alvorens het anticonceptivum stop te zetten, en snelle doorverwijzing naar een specialist in geval van zwangerschap of het vermoeden daarvan.

Vrouwelijke kinderen
De voorschrijver moet ervoor zorgen dat de ouder(s)/verzorger(s) van vrouwelijke kinderen die topiramaat gebruiken, zich bewust zijn van de noodzaak om een specialist te raadplegen als het kind gaat menstrueren. Op dat moment moeten de patiënt en haar ouder(s)/verzorger(s) uitgebreide informatie krijgen over de risico's van blootstelling aan topiramaat *in utero* en de noodzaak van het gebruik van uiterst betrouwbare anticonceptie zodra dat relevant is. De noodzaak van het voortzetten van de behandeling met topiramaat dient opnieuw te worden geëvalueerd en er dienen alternatieve behandelingsopties te worden overwogen.

Voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten (of hun ouders/verzorgers) is educatief materiaal over deze maatregelen beschikbaar. De patiëntengids moet worden verstrekt aan alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd die topiramaat gebruiken, en aan de ouders/verzorgers van vrouwelijke kinderen die topiramaat gebruiken. In de verpakking van topiramaat is een patiëntenkaart inbegrepen.

Oligohydrose
Oligohydrose (verminderd zweten) werd gemeld in verband met het gebruik van topiramaat. Verminderd zweten en hyperthermie (stijging van de lichaamstemperatuur) kan voorkomen vooral bij jonge kinderen die blootgesteld worden aan hoge omgevingstemperatuur.

Stemmingsstoornissen/depressie
Tijdens behandeling met topiramaat is een verhoogde incidentie van stemmingsstoornissen en depressie waargenomen.

Suïcide/suïcidale gedachten
Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten die voor diverse indicaties met anti-epileptica werden behandeld. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica heeft een licht verhoogd risico van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag getoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met topiramaat niet uit.

Tijdens dubbelblinde klinische studies kwamen suïcidegerelateerde gebeurtenissen (suïcidale gedachten, suïcidepogingen en suïcide) voor bij 0,5% van de patiënten die werden behandeld met topiramaat (46 van de 8652 behandelde patiënten). Deze incidentie is bijna driemaal zo hoog als in de placebogroep (0,2%; 8 van de 4045 behandelde patiënten).
Patiënten dienen daarom te worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en geëigende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en de verzorgers van patiënten) dient geadviseerd te worden medische hulp te vragen bij tekenen van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag.

Ernstige huidreacties
Bij patiënten die topiramaat gebruiken zijn ernstige huidreacties (Stevens-Johnson-Syndroom (SJS) en Toxische Epidermale Necrolyse (TEN)) gemeld (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen patiënten te informeren over de tekenen van ernstige huidreacties. Indien er een vermoeden is van SJS of TEN, dient de behandeling met topiramaat te worden stopgezet.

Nefrolithiase
Sommige patiënten, vooral patiënten met een predispositie voor nefrolithiase, hebben een verhoogd risico voor niersteenvorming en daarmee gepaard gaande verschijnselen zoals nierkoliek, nierpijn of flankpijn.

Risicofactoren voor nefrolithiase zijn onder andere eerdere steenvorming, een familievoorgeschiedenis van nefrolithiase en hypercalciurie (zie hieronder Metabole acidose

en sequelae). Geen van deze risicofactoren vormt een betrouwbare voorspelling voor steenvorming tijdens topiramaatbehandeling. Daarnaast is het risico verhoogd voor patiënten die geneesmiddelen gebruiken die eveneens verband houdt met nefrolithiase.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met een nierinsufficiëntie ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) dient topiramaat met voorzichtigheid te worden toegediend omdat de plasma- en renale klaring van topiramaat zijn verminderd. Voor specifieke aanbevelingen voor de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.2.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een leverstoornis dient topiramaat met voorzichtigheid te worden toegediend omdat de klaring van topiramaat kan verminderd zijn.

Acute myopie en secundaire geslotenhoekglaucoom syndroom
Bij patiënten die topiramaat gebruikten, is een syndroom gemeld bestaand uit acute bijziendheid, gerelateerd aan secundair geslotenhoekglaucoom. De symptomen zijn acute verminderde zichtscherpte en/of pijn in het oog. De oftalmologische bevindingen kunnen enkele of alle van de volgende omvatten: bijziendheid, mydriase, een vernauwing van de voorste oogkamer, hyperemie (roodheid) van het oog, choroïdloslating, loslating van retina pigmentepitheel, maculaire striae en verhoogde intra-oculaire druk. Dit syndroom kan gepaard gaan met supraciliaire effusie, leidend tot een voorwaartse verplaatsing van de lens en de iris, met secundair geslotenhoekglaucoom. De symptomen treden in het typische geval op binnen 1 maand na het begin van de topiramaatbehandeling. In tegenstelling tot primair geslotenhoekglaucoom, dat bij een leeftijd onder 40 jaar zelden voorkomt, is het secundair geslotenhoekglaucoom geassocieerd met topiramaat zowel gemeld bij pediatrische patiënten als bij volwassenen.

De behandeling hiervoor is het afbouwen van topiramaat, zo snel mogelijk naar het oordeel van de behandelende arts, en het nemen van gepaste maatregelen om de intra-oculaire druk te verminderen. Deze maatregelen leiden doorgaans tot een afname van de oogdruk.

Als een verhoogde intra-oculaire druk met welke etiologie dan ook niet wordt behandeld, kan dat ernstige gevolgen hebben, waaronder permanent gezichtsverlies.

Behandeling met topiramaat van patiënten met een voorgeschiedenis van oogaandoeningen moet zorgvuldig worden afgewogen.

Visusstoornissen
Bij patiënten die topiramaat kregen toegediend zijn visusstoornissen gemeld, ongeacht het feit of de intra-oculaire druk verhoogd was of niet. In klinische onderzoeken waren de meeste van deze gevallen reversibel na staken van de behandeling met topiramaat. Als tijdens de behandeling met topiramaat defecten in het gezichtsveld optreden, moet worden overwogen om de behandeling te staken.

Metabole acidose en sequelae
Hyperchloremische “non-anion gap” metabole acidose (d.w.z. serumbicarbonaat verlaagd tot onder de normale referentiewaarde zonder respiratoire alkalose) wordt geassocieerd met topiramaat-behandeling.

Deze verlaging in serumbicarbonaat is te wijten aan het remmende effect van topiramaat op renale koolzuuranhydrase. In het algemeen treedt de verlaging in bicarbonaat vroeg in de behandeling op, hoewel het op ieder moment gedurende de behandeling kan gebeuren. Deze verlagingen zijn gewoonlijk mild tot matig (gemiddelde verlaging van 4 mmol/l bij doses van 100 mg/dag of meer bij volwassenen en van ongeveer 6 mg/kg/dag bij pediatrische patiënten).

In zeldzame gevallen zijn bij patiënten verlagingen voorgekomen tot waarden lager dan 10 mmol/l. Aandoeningen of behandelingen die aanleiding kunnen geven tot acidose (zoals nierziekten, ernstige ademhalingsstoornissen, status epilepticus, diarree, operatie, ketogene diëten of bepaalde geneesmiddelen) kunnen bijdragen aan de bicarbonaatverlagende effecten van topiramaat.

Chronische, onbehandelde metabole acidose verhoogt het risico op nefrolithiase en nefrocalcinose en kan mogelijk leiden tot osteopenie (zie Nefrolithiase hierboven).

Chronische metabole acidose bij pediatrische patiënten kan het groeitempo verlagen. Het effect van topiramaat op botgerelateerde gevolgen is niet systematisch onderzocht bij volwassen populaties. Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 15 jaar is een open-label studie van één jaar uitgevoerd (zie rubriek 5.1).

Afhankelijk van onderliggende factoren wordt geschikte evaluatie met serumbicarbonaatwaarden aanbevolen tijdens de behandeling met topiramaat. Bij tekens of symptomen (bv. Kussmaul-ademhaling, dyspnoe, anorexie, nausea, braken, extreme vermoeidheid, tachycardie of hartritmestoornissen), die op metabole acidose wijzen, wordt meting van de serumbicarbonaatwaarden aanbevolen. Als metabole acidose ontstaat en blijft aanhouden, moet overwogen worden de dosis te verminderen of de behandeling met topiramaat stop te zetten (door de dosering af te bouwen).

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van topiramaat bij patiënten bij wie de gezondheidstoestand of andere behandelingen een mogelijke risicofactor vormen voor het optreden van metabole acidose.

Stoornissen in de cognitieve functie
Cognitieve stoornissen bij epilepsie bestaan uit meerdere factoren en kunnen te wijten zijn aan de onderliggende etiologie, de epilepsie of de epilepsiebehandeling. In de literatuur zijn er meldingen bekend van cognitieve functiestoornissen bij volwassenen in behandeling met topiramaat waarbij dosisvermindering of stopzetting van de behandeling vereist was. Er werden echter onvoldoende onderzoeken uitgevoerd betreffende de cognitieve resultaten bij kinderen behandeld met topiramaat en het effect ervan op dit gebied moet nog worden verduidelijkt.

Hyperammoniëmie en encefalopathie
Hyperammoniëmie met of zonder encefalopathie is gemeld bij behandeling met topiramaat (zie rubriek 4.8). Het risico op hyperammoniëmie met topiramaat schijnt doseringsgerelateerd te zijn. Hyperammoniëmie is vaker gemeld wanneer topiramaat gelijktijdig met valproïnezuur wordt gebruikt (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die onverklaarde lethargie ontwikkelen of veranderingen in hun geestelijke toestand die geassocieerd worden met monotherapie met topiramaat of adjuvante therapie, wordt aanbevolen hyperammoniëmische encefalopathie in overweging te nemen en het ammoniakgehalte te meten.

Voedingssupplementen
Sommige patiënten kunnen gewicht verliezen tijdens hun behandeling met topiramaat. Het verdient aanbeveling om patiënten die worden behandeld met topiramaat regelmatig op gewichtsverlies te controleren. Als de patiënt gewicht verliest tijdens behandeling met topiramaat kan een dieetsupplement of verhoogde voedselinname worden overwogen.

Lactose-intolerantie
Topiramaat Glenmark bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Topiramaat Glenmark 50 mg bevat zonnegeel

Het product bevat zonnegeel. Dit kan een allergische reactie veroorzaken.

De flessen bevatten een busje met droogmiddel. Dit mag niet worden ingeslikt.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van topiramaat op andere anti-epileptische geneesmiddelen

Toevoeging van topiramaat aan andere anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, primidon) heeft geen effect op hun steady-state-plasmaconcentraties; slechts in uitzonderlijke gevallen kan toevoeging van topiramaat aan fenytoïne tot een stijging van de plasmaconcentraties van fenytoïne leiden. Dit is mogelijk het gevolg van de remming van een specifieke polymorfe isovorm van het enzym CYP2C19. Als gevolg daarvan dient bij iedere patiënt die wordt behandeld met fenytoïne en die klinische verschijnselen of symptomen van toxiciteit vertoont, de fenytoïnespiegel te worden gecontroleerd.

Een farmacokinetische interactiestudie bij patiënten met epilepsie gaf aan dat toevoeging van topiramaat aan lamotrigine geen effect had op de steady-state-plasmaconcentratie van lamotrigine bij topiramaatdoses van 100 tot 400 mg/dag. Bovendien was er tijdens behandeling met lamotrigine of na de beëindiging daarvan (gemiddelde dosis 327 mg/dag) geen verandering in de steady-state-plasmaconcentratie van topiramaat.

Topiramaat remt het enzym CYP2C19 en kan interferen met andere stoffen die gemetaboliseerd worden door dit enzym (bv. diazepam, imipramine, moclobemide, proguanil, omeprazol).

Effecten van andere anti-epileptische geneesmiddelen op Topiramaat

Fenytoïne en carbamazepine verlagen de plasmaconcentratie van topiramaat. De toevoeging of onthouding van fenytoïne of carbamazepine op topiramaatbehandeling kan een aanpassing van de dosering van topiramaat nodig maken. Dit dient te geschieden door titreren tot klinisch effect.

De toediening of terugtrekking van valproïnezuur veroorzaakt geen klinisch significante veranderingen in plasmaconcentraties van topiramaat en maakt een doseringsaanpassing van topiramaat dus niet nodig.

De resultaten van deze wisselwerkingen worden hieronder samengevat:

Medetoediening anti-epileptica	**Concentratie AE**	**Concentratie Topiramaat**
Fenytoïne	↔**	↓
Carbamazepine (CBZ)	↔	↓

Valproïnezuur	↔	↔
Lamotrigine	↔	↔
Fenobarbital	↔	NO
Primidon	↔	NO

↔ = Geen effect op plasmaconcentratie (≤ 15% verandering)
** = Plasmaconcentraties stijgen bij enkele patiënten
↓ = Plasmaconcentraties dalen
NO = Niet onderzocht
AE = Anti-epilepticum

Andere geneesmiddeleninteracties

Digoxine
In een onderzoek met eenmalige dosering nam de oppervlakte onder de curve (AUC) voor de digoxineplasmaconcentratie met 12% af als gevolg van gelijktijdige toediening van topiramaat. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld. Wanneer topiramaat toegediend of teruggetrokken wordt bij patiënten met digoxinetherapie, dient een zorgvuldige routinecontrole van serumdigoxine plaats te vinden.

Depressoren van het centraal zenuwstelsel
Gelijktijdige toediening van topiramaat en alcohol of andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken is niet in klinische studies onderzocht. Het wordt aanbevolen om topiramaat niet gelijktijdig te gebruiken met alcohol of andere geneesmiddelen die het CZS onderdrukken.

Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*)
Bij gelijktijdige toediening van topiramaat en Sint-Janskruid kan een risico op verlaagde plasmaconcentraties waargenomen worden met als gevolg een verminderde werkzaamheid. Er zijn geen klinische studies die deze mogelijke interactie onderzocht hebben.

Systemisch werkende hormonale anticonceptiva
In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers waarbij topiramaat werd gegeven in een dosis van 50 tot 200 mg/dag in afwezigheid van andere medicatie maar met gelijktijdige toediening van een oraal combinatieanticonceptivum dat 1 mg norethindron (NET) en 35 µg ethinylestradiol (EE) bevat, werd geen statistisch significante wijziging waargenomen in de gemiddelde blootstelling (AUC) aan een van de bestanddelen van het anticonceptivum. In een andere studie was de blootstelling aan EE statistisch significant verminderd bij doses van 200, 400 en 800 mg/dag (met respectievelijk 18%, 21% en 30%) als topiramaat werd gegeven als adjuvante therapie aan epilepsiepatiënten die valproïnezuur gebruikten. In beide studies had topiramaat (50-200 mg/dag bij gezonde vrijwilligers en 200-800 mg/dag bij epilepsiepatiënten) geen significant effect op de blootstelling aan NET. Hoewel er bij doses tussen 200 en 800 mg/dag (bij epilepsiepatiënten) een dosisafhankelijke afname was in de blootstelling aan EE, was er geen significante dosisafhankelijke verandering

in de blootstelling aan EE bij doses tussen 50 en 200 mg/dag (bij gezonde vrijwilligers). De klinische significantie van deze veranderingen is niet bekend.

De mogelijkheid van verminderde anticonceptieve werkzaamheid en verhoogde neiging tot doorbraakbloedingen dient in overweging te worden genomen bij patiënten die samen met topiramaat systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken. Patiënten moet worden gevraagd veranderingen in het menstruatiepatroon te melden. Anticonceptieve werkzaamheid kan verminderd zijn, zelfs als er geen doorbraakbloedingen aanwezig zijn. Vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken, moet worden aangeraden om ook barrièremiddelen te gebruiken.

Lithium
Bij gezonde vrijwilligers werd waargenomen dat de systemische blootstelling aan lithium afnam (18% afname van de AUC) bij gelijktijdige toediening van topiramaat in een dosering van 200 mg per dag. Bij patiënten met een bipolaire stoornis waren de farmacokinetische eigenschappen van lithium niet beïnvloed tijdens behandeling met topiramaat in een dosering van 200 mg per dag; er was echter een verhoging waargenomen van de systemische blootstelling (26% toename van de AUC) na gebruik van topiramaat in doseringen tot 600 mg/dag. Bij gelijktijdig gebruik van lithium en topiramaat dienen de lithiumspiegels gecontroleerd te worden.

Risperidon
Geneesmiddelinteractiestudies uitgevoerd met eenmalige doseringen bij gezonde vrijwilligers en herhaalde doseringen bij patiënten met bipolaire stoornissen, leverden vergelijkbare resultaten op. Bij gelijktijdige toediening van risperidon (toegediend in doses variërend van 1 tot 6 mg/dag) met topiramaat in oplopende doses van of 100, 250 en 400 mg/dag was er een afname van de systemische blootstelling aan risperidon (afname van de AUC in de steady-state respectievelijk 16% en 33% bij de doses van 250 en 400 mg/dag). De verschillen in het totale actieve deel van de AUC tussen een behandeling met uitsluitend risperidon en een gecombineerde behandeling met topiramaat waren echter niet statistisch significant. Er werden minimale veranderingen waargenomen in de farmacokinetiek van het totale actieve deel (risperidon plus 9-hydroxyrisperidon) en geen veranderingen in 9-hydroxyrisperidon. Er waren geen relevante veranderingen in de systemische blootstelling aan het totale actieve deel van risperidon of aan topiramaat. Wanneer topiramaat werd toegevoegd aan een bestaande behandeling met risperidon (1-6 mg/dag), werden bijwerkingen vaker gemeld dan voor de toediening van topiramaat (250-400 mg/dag) (respectievelijk 90% en 54%). De meest gemelde bijwerkingen wanneer topiramaat werd toegevoegd aan een behandeling met risperidon waren slaperigheid (27% en 12%), paresthesie (22% en 0%) en misselijkheid (respectievelijk 18% en 9%).

Hydrochloorthiazide (HCTZ)
Een geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde vrijwilligers evalueerde de farmacokinetiek in de steady-state van HCTZ (25 mg elke 24 uur) en topiramaat (96 mg elke 12 uur) bij toediening alleen of in combinatie. De resultaten van deze studie geven aan dat de C_{max} van topiramaat met 27% toenam en de AUC met 29% als HCTZ aan topiramaat werd toegevoegd. De klinische relevantie van deze verandering is niet bekend. De toevoeging van HCTZ aan behandeling met topiramaat kan aanpassing van de dosis topiramaat nodig maken. De farmacokinetiek van HCTZ in de steady-state wordt niet significant beïnvloed door de gelijktijdige toediening van topiramaat. Klinische laboratoriumresultaten wezen op een verlaging van serumkalium na toediening van topiramaat of HCTZ, die groter was als HCTZ en topiramaat gecombineerd werden toegediend.

Metformine

Een geneesmiddel-geneesmiddel-interactiestudie die werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, beoordeelde de steady-state farmacokinetiek van metformine en topiramaat in plasma wanneer metformine alleen werd gegeven en wanneer metformine en topiramaat tegelijkertijd werden gegeven. De resultaten van dit onderzoek wijzen uit dat metformine gemiddeld C_{max} en gemiddeld AUC_{0-12h} met resp. 18% en 25% steeg, terwijl de gemiddelde CL/F met 20% daalde als metformine werd toegediend bij topiramaat. Topiramaat beïnvloedde metformine t_{max} niet . De klinische significanti van het effect van topiramaat op de farmacokinetiek van metformine is onduidelijk. Orale plasmaklaring van topiramaat kan verlaagd zijn bij gelijktijdige toediening met metformine. De mate van verandering in klaring is onbekend. De klinische betekenis van het effect van topiramaat op de farmacokinetiek van metformine is onduidelijk. Wanneer topiramaat toegevoegd wordt of onttrokken wordt aan patiënten met metforminetherapie, dient zorgvuldig aandacht te worden besteed aan de routinecontrole van patiënten voor een adequate behandeling van de diabetische aandoening.

Pioglitazon
Een geneesmiddel-geneesmiddel-interactiestudie die werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers beoordeelde de steady-state farmacokinetiek van topiramaat en pioglitazon wanneer deze apart en tezamen werden toegediend. Er werd een daling van 15% in het $AUC_{\tau,ss}$ van pioglitazon zonder wijziging in $C_{max,ss}$ waargenomen Deze bevinding was statistisch niet significant. Daarnaast werd een daling van resp. 13% en 16% in $C_{max,ss}$ en $AUC_{\tau,ss}$ van het actieve hydroxy-metaboliet gezien, alsook een daling van 60% in $C_{max,ss}$ en $AUC_{\tau,ss}$ van het actieve keto-metaboliet. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. Wanneer topiramaat toegevoegd wordt of onttrokken wordt aan patiënten met pioglitazontherapie, dient zorgvuldig aandacht te worden besteed aan de routinecontrole van patiënten voor een adequate behandeling van de diabetische aandoening.

Glibenclamide
Een geneesmiddelinteractiestudie bij patiënten met type-2-diabetes evalueerde de farmacokinetiek in de steady-state van glibenclamide (5 mg/dag) alleen en bij gelijktijdige toediening van topiramaat (150 mg/dag). Tijdens toediening van topiramaat nam de AUC_{24} van glibenclamide met 25% af. De systemische blootstelling aan de actieve metabolieten, 4-*trans*-hydroxy-glibenclamide (M1) en 3-*cis*-hydroxyglibenclamide (M2), was ook met respectievelijk 13% en 15% verminderd. De steady-state farmacokinetiek van topiramaat werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van glibenclamide.

Als topiramaat wordt toegevoegd aan glibenclamide of andersom, dient men de patiënten zorgvuldig routinematig te controleren om hun diabetes goed onder controle te houden.

<u>Andere vormen van interactie</u>

<u>Stoffen die predispositie veroorzaken voor nefrolithiase</u>
Als topiramaat gelijktijdig wordt gebruikt met andere middelen die predispositie voor nefrolithiase veroorzaken, kan dit het risico op nefrolithiase verhogen. Tijdens het gebruik van topiramaat dienen dergelijke middelen te worden vermeden aangezien ze een fysiologisch milieu kunnen creëren dat het risico van niersteenvorming vergroot.

Valproïnezuur
Gelijktijdige toediening van topiramaat en valproïnezuur is geassocieerd met hyperammoniëmie met of zonder encefalopathie bij patiënten die één van beide geneesmiddelen wel goed verdroegen. In de meeste gevallen verdwenen de symptomen en tekenen als een van de geneesmiddelen werd gestopt (zie rubriek 4.4 en 4.8). Deze bijwerking is niet het gevolg van een farmacokinetische interactie.

Hypothermie, gedefinieerd als een onbedoelde daling in lichaamstemperatuur tot lager dan 35ºC, is gemeld bij gelijktijdig gebruik van topiramaat en valproïnezuur, zowel met als zonder hyperammoniëmie. Deze bijwerking bij patiënten die gelijktijdig topiramaat en valproïnezuur gebruiken, kan optreden na het opstarten van een topiramaatbehandeling of na het verhogen van de dagelijkse topiramaatdosis.

Warfarine
Bij patiënten die worden behandeld met topiramaat in combinatie met warfarine is een afgenomen protrombinetijd/International Normalized Ratio (PT/INR) gemeld. Daarom moet de INR regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met topiramaat en warfarine.

Aanvullende farmacokinetische geneesmiddeleninteractiestudies
Er zijn klinische studies verricht om de potentiële farmacokinetische geneesmiddelenwisselwerking tussen topiramaat en andere middelen te bepalen. De veranderingen in C_{max} of AUC als gevolg van de interacties worden hieronder samengevat. De tweede kolom (gelijktijdige geneesmiddelconcentratie) beschrijft wat met de concentratie van het gelijktijdige geneesmiddel gebeurt dat in de eerste kolom wordt genoemd indien topiramaat wordt toegevoegd. De derde kolom (topiramaatconcentratie) beschrijft hoe de medetoediening van een geneesmiddel uit de eerste kolom de concentratie van topiramaat wijzigt.

Samenvatting van resultaten uit aanvullende klinische farmacokinetische geneesmiddeleninteractiestudies

Gelijktijdig geneesmiddel	**Concentratie gelijktijdig geneesmiddel[a]**	**Concentratie Topiramaat[a]**
Amitriptyline	↔ 20% stijging in C_{max} en AUC van nortriptyline metaboliet	NO
Dihydroergotamine (Oraal en Subcutaan)	↔	↔
Haloperidol:	↔ 31% stijging in AUC van het gereduceerde metaboliet	NO
Propranolol	↔ 17% stijging van C_{max} voor 4-OH propranolol (TPM 50 mg q12h)	9% en 16% toename in C_{max}, 9% en 17% toename in AUC (respectievelijk 40 en 80 mg propranolol per 12 uur)
Sumatriptan (Oraal en Subcutaan)	↔	NO
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% afname in AUC van	20% toename in AUC

	diltiazem en 18% afname in DEA, en ↔ voor DEM*	
Venlafaxine	↔	↔
Flunarizine	16% toename in AUC (TPM 50 mg per 12 uur)[b]	↔

[a] = % waarden zijn de veranderingen in behandeling gemiddeld C_{max} of AUC in vergelijking tot monotherapie
↔ = Geen effect op C_{max} en AUC (≦ 15% verandering) van het parent bestanddeel
NO = Niet onderzocht
*DEA = desacetyldiltiazem, DEM = N-demethyldiltiazem
b= AUC flunarizine 14% toegenomen bij personen die alleen flunarizine namen. Toename in blootstelling kan worden toegeschreven aan accumulatie tijdens het bereiken van de steady-state.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico in verband met epilepsie en het gebruik van anti-epileptica in het algemeen.
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, en met name vrouwen met een zwangerschapswens of vrouwen die zwanger zijn, dienen deskundig advies te krijgen over de potentiële risico's voor de foetus, zowel door aanvallen als door de behandeling met anti-epileptica. Als een vrouw een zwangerschapswens heeft, moet de noodzaak van een behandeling met anti-epileptica opnieuw worden geëvalueerd. Bij vrouwen die worden behandeld voor epilepsie, mag de anti-epileptische therapie niet plotseling worden stopgezet, daar dit kan leiden tot ernstige aanvallen die zware gevolgen kunnen hebben voor zowel de moeder als de foetus. Waar mogelijk verdient monotherapie de voorkeur omdat de behandeling met meerdere anti-epileptica mogelijk een groter risico op aangeboren afwijkingen met zich meebrengt dan monotherapie (afhankelijk van de gebruikte anti-epileptica)..

Risico in verband met topiramaat
Topiramaat is teratogeen in muizen, ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). Bij ratten passeert topiramaat de placenta.

Bij mensen passeert topiramaat de placenta en zijn in de navelstreng dezelfde concentraties gemeld als in het bloed van de moeder.

Klinische gegevens uit zwangerschapsregisters wijzen erop dat zuigelingen die *in utero* zijn blootgesteld aan topiramaat monotherapie:

Ernstige aangeboren afwijkingen en foetale groeivertraging hebben

- Na blootstelling tijdens het eerste trimester is er een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (met name gespleten lip/gehemelte, hypospadie en afwijkingen waarbij verschillende lichaamssystemen betrokken zijn). Gegevens uit de *North Americal Antiepileptic Drug pregnancy registry* voor topiramaat monotherapie vertoonden een 3 maal hogere prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen (4,3%) vergeleken met een referentiegroep die geen anti-epileptica gebruikte (1,4%). Gegevens uit een observationele, op populaties gebaseerde registerstudie in de Noordse landen vertoonden

een 2 tot 3 maal hogere prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen (tot 9,5%), vergeleken met een referentiegroep die geen anti-epileptica gebruikte (3,0%). Bovendien blijkt uit gegevens uit andere studies dat combinatietherapie met anti-epileptica een groter risico op teratogene effecten met zich meebrengt dan monotherapie met deze geneesmiddelen. Volgens de meldingen is dit risico dosisafhankelijk; bij alle doses werden effecten waargenomen. Bij vrouwen die met topiramaat behandeld worden en die een kind hebben met aangeboren afwijkingen, lijkt er bij blootstelling aan topiramaat tijdens latere zwangerschappen een verhoogd risico te zijn op aangeboren afwijkingen.

- Een hogere prevalentie van laag geboortegewicht (< 2500 gram) in vergelijking tot een referentiegroep.
- Een hogere prevalentie van kinderen die klein zijn voor de zwangerschapsduur (SGA; gedefinieerd als geboortegewicht onder het 10e percentiel, gecorrigeerd voor zwangerschapsduur, gestratificeerd naar geslacht). Volgens de *North Americal Antiepileptic Drug pregnancy registry* is het risico op SGA bij kinderen van vrouwen die topiramaat kregen 18%, vergeleken met 5% bij kinderen van vrouwen zonder epilepsie, die geen anti-epilepticum kregen. De langetermijngevolgen van SGA konden niet worden bepaald.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen

- Gegevens uit twee observationele, op populaties gebaseerde registerstudies die grotendeels in dezelfde gegevensset in de Noordse landen zijn verricht, wijzen op een 2 tot 3 maal hogere prevalentie van autismespectrumstoornissen, verstandelijke beperking of aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij bijna 300 kinderen van moeders met epilepsie, die *in utero* zijn blootgesteld aan topiramaat, vergeleken met kinderen van moeders met epilepsie die niet zijn blootgesteld aan een anti-epilepticum. Een derde observationele cohortstudie in de VS duidde niet op een verhoogde cumulatieve incidentie van deze bevindingen rond de leeftijd van 8 jaar, bij 1000 kinderen van moeders met epilepsie die *in utero* zijn blootgesteld aan topiramaat, vergeleken met kinderen van moeders met epilepsie die niet zijn blootgesteld aan een anti-epilepticum.

Indicatie epilepsie

- Topiramaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen passende alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubriek 4.3 en 4.4).
- De vrouw dient volledig te zijn geïnformeerd over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap en dient deze risico's te begrijpen. Dit omvat gesprekken over de risico's van ongecontroleerde epilepsie voor de zwangerschap.
- Als een vrouw een zwangerschapswens heeft, dient te worden overgestapt op een passende alternatieve behandeling alvorens het anticonceptivum stop te zetten.
- Als de vrouw tijdens de behandeling met topiramaat zwanger wordt, dient ze direct te worden doorverwezen naar een specialist om de topiramaatbehandeling opnieuw te evalueren en alternatieve behandelingsopties te overwegen.
- Als topiramaat tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, dient de patiënt te worden doorverwezen naar een specialist voor evaluatie en counseling over blootstelling tijdens de zwangerschap. Er moeten zorgvuldige prenatale controles worden uitgevoerd.

Indicatie profylaxe van migraine
Topiramaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (alle indicaties)
Topiramaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen uiterst doeltreffende anticonceptie gebruiken. De enige uitzondering is een vrouw met epilepsie voor wie er geen passend alternatief beschikbaar is, maar die een zwangerschapswens heeft en volledig is geïnformeerd over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.6).

Tijdens de behandeling met topiramaat en tot minstens 4 weken na stopzetting van de behandeling dienen tenminste één uiterst effectief anticonceptivum (zoals intra-uteriene anticonceptie) of twee complementaire anticonceptiva, waaronder een barrièremiddel, te worden gebruikt (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Alternatieve behandelingsopties dienen te worden overwogen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Alvorens bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd de behandeling met topiramaat in te stellen, dient een zwangerschapstest te worden gedaan.

De patiënt dient volledig te zijn geïnformeerd over de risico's van het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap en dient deze risico's te begrijpen. Indien de vrouw een zwangerschapswens heeft, vallen hieronder een specialistisch consult, en snelle doorverwijzing naar een specialist in geval van zwangerschap of het vermoeden daarvan tijdens de behandeling met topiramaat.

Bij vrouwen met epilepsie moeten de risico's van ongecontroleerde epilepsie op de zwangerschap ook in overweging worden genomen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Voor vrouwelijke kinderen (zie rubriek 4.4).

<u>Borstvoeding</u>
In onderzoek bij dieren is uitscheiding van topiramaat in de melk aangetoond. Uitscheiding van topiramaat in moedermelk bij de mens is niet geëvalueerd in gecontroleerde studies. Beperkte waarnemingen bij patiënten suggereren dat er uitgebreide uitscheiding van topiramaat in de moedermelk plaatsvindt. Bij geborstvoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde moeders zijn effecten waargenomen zoals diarree, slaperigheid, irritatie en onvoldoende gewichtstoename. Daarom moet een beslissing worden genomen of men de borstvoeding staakt of de topiramaatbehandeling beëindigt of opschort. Hierbij moet rekening worden gehouden met het belang van borstvoeden voor het kind en het belang van behandeling met topiramaat voor de moeder (zie rubriek 4.4).

<u>Vruchtbaarheid</u>
Onderzoek bij dieren bracht geen vermindering van de vruchtbaarheid door topiramaat aan het licht (zie rubriek 5.3). Het effect van topiramaat op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Topiramaat heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Topiramaat werkt in op het centraal zenuwstelsel en kan slaperigheid, duizeligheid of andere verwante symptomen veroorzaken. Het kan ook zichtstoornissen en/of

troebel zicht veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen gevaarlijk zijn bij patiënten die een voertuig besturen of machines bedienen, vooral als de patiënt nog geen ervaring met de geneesmiddelen heeft.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van topiramaat werd beoordeeld op basis van een gegevensbestand van klinische studies met 4111 patiënten (3182 op topiramaat en 929 op placebo) die deelnamen aan 20 dubbelblinde studies en 2847 patiënten die deelnamen aan 34 open-label studies. De studies bestudeerden het gebruik van topiramaat als adjuvante behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, partiële aanvallen, aanvallen geassocieerd met het Lennox-Gastaut syndroom, evenals het gebruik van topiramaat in monotherapie bij nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie en het gebruik bij migraineprofylaxe. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van ernst. Bijwerkingen die in klinisch onderzoek aan het licht kwamen en bij postmarketingervaring (aangegeven met "*") zijn in Tabel 1 geordend naar hun frequentie in klinische studies. De aangegeven frequenties zijn als volgt:

Zeer vaak (≥ (1/10)
Vaak (≥ 100 tot <1/10)
Soms (≥ 1/1.000 tot ≤1/100)
Zelden (≥1/10.000 tot ≤1/1.000)
Niet bekend: kan niet worden afgeleid uit de beschikbare gegevens

De meest voorkomende bijwerkingen (die met een incidentie van > 5%, en meer dan bij placebo, bij minstens 1 indicatie in dubbelblinde gecontroleerde studies met topiramaat) zijn: anorexie, verminderde eetlust, bradyfrenie, depressie, expressieve taalstoornis, slapeloosheid, afwijkende coördinatie, aandachtsstoornis, duizeligheid, dysarthrie, dysgeusie, hypo-esthesie, lethargie, verslechterd geheugen, nystagmus, paresthesie, slaperigheid, tremor, diplopie, troebel zicht, diarree, nausea, vermoeidheid, prikkelbaarheid en gewichtsafname.

Tabel 1: Bijwerkingen met topiramaat					
Systeem/orgaan-klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	nasofaryngitis*				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		anemie	leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie, eosinofilie	neutropenie*	
Immuunsysteem-aandoeningen		hypersensitiviteit			allergisch oedeem*,
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		anorexie, verminderde eetlust	metabole acidose, hypokaliëmie, versterkte eetlust, polydipsie	hyper-chloremische acidose, hyper-ammoniëmie*, hyper-ammonemische encefalopathie*	

Psychische stoornissen	depressie	bradyfrenie, slapeloosheid, moeite zich met woorden uit te drukken, angst, verwarde toestand, disoriëntatie, agressie, veranderde stemming, agitatie, stemmings-wisselingen, neerslachtige stemming, woede, abnormaal gedrag	suïcidale gedachten, suïcidepoging, hallucinatie, psychotische stoornis, auditieve hallucinatie, visuele hallucinatie, apathie, gebrek aan spontane spraak, slaapstoornis, labiel affect, verminderd libido, rusteloosheid, huilen, dysphemia, euforische stemming, paranoia, perseveratie, paniekaanval, huilerig, leesstoornis, moeilijk inslapen, vlak affect, abnormaal denken, libidoverlies, lusteloosheid, gestoorde middenslaap, gemakkelijk af te leiden, 's morgens vroeg wakker worden, paniekreactie, verhoogde stemming	manie, paniekstoornis, wanhopig voelen*, hypomanie	

Zenuwstel-aandoeningen	paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	verstoring van de aandacht, verslechterd geheugen, amnesie, cognitieve stoornis, mentale achteruitgang, verminderde psycho-motorische vaardigheden, convulsie, afwijkende coördinatie, tremor, lethargie, hypo-esthesie, nystagmus, dysgeusie, evenwichts-stoornis, dysartrie, intentietremor, sedatie	verlaagd bewustzijns-niveau, grand mal convulsie, defect in het gezichtsveld, complexe partiële aanvallen, spraakstoornis, psychomotorische hyperactiviteit, syncope, sensorische stoornis, kwijlen, hypersomnie, afasie, repetitieve spraak, hypokinesie, dyskinesie, posturale duizeligheid, slaap van slechte kwaliteit, brandend gevoel, sensorisch verlies, parosmie, cerebellair syndroom, dysesthesie, hypogeusie, stupor, onhandigheid, aura, ageusie, dysgrafie, dysfasie, perifere neuropathie, presyncope, dystonie, formicatie	apraxie, verstoring circadiane ritme, hyper-esthesie, hyposmie, anosmie, essentiële tremor, akinesie, niet-reageren op stimuli	

Oogaandoeningen		troebel zicht, diplopie, zichtstoornis	verminderde gezichtsscherpte, scotoom, myopie*, afwijkend gevoel in het oog*, droog oog, fotofobie, blefarospasme, versterkte lacrimatie, fotopsie, mydriasis, presbyopie	unilaterale blindheid, voorbijgaande blindheid, glaucoom, accommo-datiestoornis, veranderde visuele diepte-perceptie, flikker-scotoom, oedeem van het ooglid*, nachtblind-heid, amblyopie	geslotenhoek-glaucoom*, maculopathie *, gestoorde oogbeweging *, oedeem van de conjunctiva*. uveïtis
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen		vertigo, tinnitus, oorpijn	doofheid, unilaterale doofheid, neurosensorische doofheid, onaangenaam gevoel in het oor, slechter horen		
Hart-aandoeningen			bradycardie, sinusbradycardie, hartkloppingen		
Bloedvat-aandoeningen			hypotensie, orthostatische hypotensie, blozen, opvlieger	fenomeen van Raynaud	
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		dyspneu, epistaxis, verstopte neus, rinorroe, hoesten*	dyspneu bij inspanning, hypersecretie van de bijneusholten, dysfonie		

Maagdarmstelsel-aandoeningen	nausea, diarree	braken, constipatie, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, buikpijn, droge mond, onaangenaam gevoel in de maag, paresthesie van de mond, gastritis, onaangenaam gevoel in de buik	pancreatitis, flatulentie, gastro-oesofageale refluxziekte, pijn in de onderbuik, hypo-esthesie van de mond, bloedend tandvlees, opgezette buik, onaangenaam gevoel in de bovenbuik, gevoelige buik, hypersecretie van speeksel, pijn in de mond, onaangenaam ruikende adem, glossodynie		
Lever- en galaandoeningen				hepatitis, leverfalen	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		alopecia, huiduitslag, pruritus	anhidrose, hypo-esthesie van het gelaat, urticaria, erytheem, gegeneraliseerde pruritus, maculaire huiduitslag, verkleuring van de huid, allergische dermatitis, zwelling van het gelaat	Stevens-Johnson-syndroom* erythema multiforme*, abnormaal ruikende huid, periorbitaal oedeem*, lokale urticaria	toxische epidermale necrolyse*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		artralgie, spierspasmen, myalgie, spiertrekkingen, spierzwakte, pijn op de borst van musculoskeletale oorsprong	gezwollen gewricht*, musculoskeletale stijfheid, pijn in de zij, vermoeide spieren	onaangenaam gevoel in een arm of been*	

Nier- en urineweg-aandoeningen		nefrolithiase, pollakisurie, dysurie, nefrocalcinose*	urinesteentje, urine-incontinentie, hematurie, incontinentie, urge-incontinentie, nierkoliek, nierpijn	urietersteentje, acidose van de niertubuli*	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			erectiestoornis, seksuele disfunctie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	vermoeidheid	pyrexie, asthenie, prikkelbaarheid, verstoorde gang, vreemd gevoel, malaise	hyperthermie, dorst, griepachtige ziekte*, sloomheid, perifere kou, dronken gevoel, nerveus gevoel	oedeem van het gelaat	
Onderzoeken	afgenomen gewicht	toegenomen gewicht*	kristallen in urine, ‘tandem gait test’ afwijkend, aantal witte bloedcellen afgenomen, leverenzym verhoogd	bicarbonaat in bloed verlaagd	
Sociale omstandigheden			moeilijk kunnen leren		

* als bijwerking geïdentificeerd uit spontane postmarketingmeldingen. De frequentie hiervan werd berekend op basis van de incidentie bij klinische studies of werd berekend als de bijwerking niet voorkwam in klinische onderzoeken.

Aangeboren afwijkingen en groeibeperkingen van de foetus (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten
Bijwerkingen die bij kinderen vaker werden gemeld (≥ 2x zo vaak) dan bij volwassenen in dubbelblinde gecontroleerde studies zijn:

- verminderde eetlust
- versterkte eetlust
- hyperchloremische acidose
- hypokaliëmie
- afwijkend gedrag
- agressie
- apathie
- initiële slapeloosheid
- suïcidale gedachten
- aandachtsstoornis
- lethargie
- verstoring van het circadiane ritme
- slaap van slechte kwaliteit
- versterkte traanvorming
- sinusbradycardie
- zich abnormaal voelen
- een gestoorde gang

Bijwerkingen die werden gemeld bij kinderen maar niet bij volwassenen in dubbelblinde gecontroleerde studies zijn:

- eosinofilie
- psychomotorische hyperactiviteit
- duizeligheid
- braken
- hyperthermie
- koorts
- moeite met leren

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen
Er zijn gevallen van overdosering met topiramaat gemeld. Tekenen en symptomen zijn onder andere convulsies, sufheid, spraakstoornissen, wazig zien, diplopie, verminderde geestesgesteldheid, lethargie, afwijkende coördinatie, stupor, hypotensie, buikpijn, agitatie, duizeligheid en depressie. De klinische gevolgen waren in de meeste gevallen niet ernstig, maar sterfgevallen zijn gemeld na overdoseringen met meerdere geneesmiddelen, waaronder topiramaat.

Topiramaat-overdosis kan leiden tot een ernstige metabole acidose (zie rubriek 4.4).

Behandeling
In het geval van overdosering dient de behandeling met topiramaat te worden stopgezet en algemene ondersteunende behandeling te worden gegeven, totdat de klinische toxiciteit is afgenomen of verdwenen. De patiënt dient goed gehydrateerd te worden. Aangetoond is dat hemodialyse een effectieve manier is om topiramaat uit het lichaam te verwijderen. Andere maatregelen kunnen ook genomen worden naar het oordeel van de arts.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen
Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica.
ATC-code: N03AX11

Topiramaat is geclassificeerd als een sulfamaat-gesubstitueerd monosaccharide Het exacte mechanisme waarmee topiramaat zijn anti-epileptische en migraineprofylactische effecten uitoefent, is onbekend. Elektrofysiologische en biochemische studies met gekweekte zenuwcellen hebben drie eigenschappen aan het licht gebracht die kunnen bijdragen aan de anti-epileptische werkzaamheid van topiramaat.

Actiepotentialen die herhaaldelijk worden opgewekt door een aanhoudende depolarisatie van de zenuwcellen werden door topiramaat op een tijdgerelateerde wijze geblokkeerd, wat een toestandafhankelijke natriumkanaalblokkerende werking doet vermoeden. Topiramaat verhoogde de frequentie waarmee γ-aminoboterzuur (GABA) de $GABA_A$-receptoren activeerde, en vergrootte het vermogen van GABA om een flux van chloride-ionen te induceren, wat doet vermoeden dat topiramaat de activiteit van deze remmende neurotransmitter potentieert.

Dit effect werd niet geblokkeerd door flumazenil, een benzodiazepine-antagonist, en topiramaat verhoogde ook niet de duur dat de kanalen open staan, wat topiramaat onderscheidt van de barbituraten die $GABA_A$-receptoren moduleren.

Omdat het anti-epileptische profiel van topiramaat aanzienlijk verschilt van dat van de benzodiazepines, kan het een $GABA_A$-receptorsubtype moduleren dat ongevoelig is voor benzodiazepines. Topiramaat antagoneerde het vermogen van kaïnaat om het kaïnaat/AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid)-subtype van exciterende aminozuur (glutamaat) receptoren te activeren, maar had geen duidelijk effect op de activiteit van N-methyl-D-aspartaat (NMDA) op het NMDA-receptorsubtype. Deze effecten van topiramaat waren concentratie-afhankelijk in het gebied van 1 μM tot 200 μM, met een minimumactiviteit waargenomen tussen 1 μM tot 10 μM.

Verder remt topiramaat sommige iso-enzymen van koolzuuranhydrase. Dit farmacologische effect is veel zwakker dan dat van acetazolamide, een bekende koolzuuranhydraseremmer, en wordt niet beschouwd als een belangrijke component van de anti-epileptische activiteit van topiramaat.

In dierstudies vertoont topiramaat anticonvulsieve activiteit in de ‘maximal electroshock seizure’ (MES) tests bij ratten en muizen en is het effectief in knaagdiermodellen voor epilepsie, waaronder tonische en absence-achtige aanvallen in de ‘spontaan epileptische rat’ (SER) en tonische en clonische aanvallen geïnduceerd bij ratten door verhitting van de

amygdala of door algehele ischemie. Topiramaat is slechts zwak werkzaam in het blokkeren van clonische aanvallen geïnduceerd door de $GABA_A$-receptorantagonist pentyleentetrazol.

Studies bij muizen die tegelijkertijd topiramaat en carbamazepine of fenobarbital toegediend kregen, toonden synergistische anticonvulsieve activiteit, terwijl combinatie met fenytoïne additieve anticonvulsieve activiteit vertoonde. In goedgecontroleerde studies met adjuvante behandeling is geen correlatie aangetoond tussen de dalplasmaconcentraties van topiramaat en de klinische werkzaamheid ervan. Bij de mens is geen bewijs van tolerantie.

Absences
Er werden twee kleinschalige, eenarmige studies bij kinderen van 4-11 jaar oud uitgevoerd (CAPSS-326 en TOPAMAT-ABS-001). In de ene studie waren 5 kinderen opgenomen en in de andere 12 kinderen voordat deze voortijdig werd stopgezet wegens gebrek aan thereapeutische respons. De doses gebruikt in deze studies waren tot ongeveer 12 mg/kg in studie TOPAMAT-ABS-001 en een maximum van ofwel de lagere dosis van 9 mg/kg/dag ofwel 400 mg/dag in studie CAPSS-326. Deze studies leverden niet voldoende bewijs om tot een conclusie te komen betreffende werkzaamheid of veiligheid in de pediatrische populatie.

Monotherapie behandeling bij patienten van 6 tot 15 jaar met nieuwe of recente epilepsie
Er werd een open-label studie van één jaar uitgevoerd bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 15 jaar met 63 proefpersonen bij wie epilepsie recent of nieuw ontstaan was, om de effecten van topiramaat (28 proefpersonen) versus levetiracetam op groei, ontwikkeling en botmineralisatie te onderzoeken. Voortgaande groei werd bij beide behandelgroepen waargenomen, maar de topiramaat-groep vertoonde statistisch significante verminderingen in gemiddelde jaarlijkse verandering vanaf de baseline voor lichaamsgewicht en botmineraaldichtheid vergeleken met de levetiracetam-groep. Een vergelijkbare trend werd ook waargenomen voor lengte en lengtegroeisnelheid maar was statistisch niet significant. Groei-gerelateerde veranderingen waren klinisch niet significant en ook niet beperkend voor de behandeling. Andere confounders kunnen niet worden uitgesloten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel van topiramaat vertoont in vergelijking met andere anti-epileptica een lange plasmahalfwaardetijd, lineaire farmacokinetiek, hoofdzakelijk klaring via de nieren, geen significante eiwitbinding, en geen klinisch relevante actieve metabolieten.

Topiramaat is geen krachtige inductor van geneesmiddelafbrekende enzymen, kan worden toegediend met of zonder maaltijd, en routinematige monitoring van de topiramaatconcentraties in het plasma is niet nodig. In klinische studies was er geen consistente relatie tussen de plasmaconcentraties en de werkzaamheid of bijwerkingen.

Absorptie
Topiramaat wordt snel en goed geabsorbeerd. Na orale toediening van 100 mg topiramaat aan gezonde vrijwilligers werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van 1,5 µg/ml bereikt binnen 2 tot 3 uur (T_{max}).

Op basis van het terugvinden van radioactiviteit in de urine was de gemiddelde absorptie van een orale dosis van 100 mg van ^{14}C-topiramaat ten minste 81%. Er was geen klinisch relevant effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van topiramaat.

Distributie
In het algemeen is 13 tot 17% van topiramaat gebonden aan plasma-eiwit. Er is een bindingsplaats met lage capaciteit voor topiramaat waargenomen in of op erytrocyten, die

verzadigd raakt bij plasmaconcentraties boven 4 µg/ml. Het verdelingsvolume varieerde omgekeerd evenredig met de dosis. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume was 0,80 tot 0,55 l/kg voor een eenmalige dosis tussen 100 en 1200 mg. Er is een effect gevonden van het geslacht op het verdelingsvolume, waarbij de waarden bij vrouwen ongeveer 50% waren van die bij mannen. Dit werd toegeschreven aan het hogere percentage lichaamsvet bij vrouwelijke patiënten en heeft geen klinische gevolgen.

Biotransformatie
Topiramaat wordt bij gezonde vrijwilligers niet uitgebreid gemetaboliseerd (~20%). Het wordt tot 50% afgebroken bij patiënten die tegelijkertijd anti-epileptische therapie krijgen met middelen waarvan bekend is dat ze de enzymen induceren die betrokken zijn bij de omzetting van geneesmiddelen. Zes metabolieten, gevormd via hydroxylering, hydrolyse en glucuronidering, zijn uit plasma, urine en feces van de mens geïsoleerd, gekarakteriseerd en geïdentificeerd. Elke metaboliet vertegenwoordigt minder dan 3% van de totale radioactiviteit die wordt uitgescheiden na toediening van ^{14}C-topiramaat. Twee metabolieten, die het grootste deel van de structuur van topiramaat behielden, werden onderzocht en vertoonden weinig of geen anticonvulsieve activiteit.

Eliminatie
Bij de mens is de belangrijkste eliminatieroute voor onveranderd topiramaat en de metabolieten daarvan via de nier (minstens 81% van de dosis). Ongeveer 66% van een dosis ^{14}C-topiramaat werd onveranderd in de urine uitgescheiden binnen vier dagen. Na tweemaaldaagse toediening van 50 mg en 100 mg topiramaat was de gemiddelde renale klaring respectievelijk ongeveer 18 ml/min en 17 ml/min. Renale tubulaire reabsorptie is aangetoond voor topiramaat. Dit wordt ondersteund door onderzoek bij ratten waarbij topiramaat samen werd toegediend met probenecid, en een significante verhoging van de renale klaring werd waargenomen. In totaal is de plasmaklaring na orale toediening bij de mens ongeveer 20 tot 30 ml/min.

Lineariteit/non-lineariteit
Topiramaat vertoont lage interindividuele variabiliteit in de plasmaconcentraties en heeft daarom een voorspelbare farmacokinetiek. De farmacokinetiek van topiramaat is lineair, waarbij de plasmaklaring constant blijft en de ‘area under the plasma concentration curve’ bij gezonde personen na eenmalige orale toediening in het bereik van 100 tot 400 mg dosisafhankelijk toeneemt. Bij patiënten met een normale nierfunctie kan het 4 tot 8 dagen duren voordat de steady-state-plasmaconcentratie wordt bereikt. De gemiddelde C_{max} na herhaalde tweemaaldaagse orale dosering van 100 mg aan gezonde personen was 6,76 µg/ml. Na herhaalde tweemaaldaagse toediening van doses van 50 mg en 100 mg topiramaat was de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 21 uur.

Gebruik met andere anti-epileptica
Gelijktijdige herhaalde toediening van topiramaat, 100 tot 400 mg tweemaal daags, met fenytoïne of carbamazepine vertoont een dosisgerelateerde stijging van de plasmaconcentratie van topiramaat.

Nierinsufficiëntie
De plasmaklaring en renale klaring van topiramaat zijn verminderd bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). Als gevolg daarvan zijn in de steady-state bij een gegeven dosis hogere topiramaat-plasmaconcentraties te verwachten bij patiënten met nierinsufficiëntie dan bij mensen met een normale nierfunctie. Bovendien zal het bij patiënten met nierinsufficiëntie langer duren om de steady-state te bereiken na elke dosis. Bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie wordt de helft van de gebruikelijke start- en onderhoudsdosis aanbevolen.

Topiramaat wordt door hemodialyse effectief uit het plasma verwijderd. Een langere periode van hemodialyse kan tot gevolg hebben dat de concentratie topiramaat daalt tot onder het niveau dat nodig is om een aanvalsvrij effect te behouden. Een aanvullende dosis topiramaat kan nodig zijn om snelle dalingen in topiramaat-plasmaspiegels tijdens hemodialyse te voorkomen. Voor de daadwerkelijke aanpassing moet rekening worden gehouden met 1) de dialyseduur, 2) de klaringssnelheid van het gebruikte dialysesysteem, en 3) de effectieve renale klaring van topiramaat bij de patiënt die de dialyse krijgt.

Leverinsufficiëntie
De plasmaklaring van topiramaat verminderde gemiddeld met 26% bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie. Daarom moet topiramaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Ouderen
De plasmaklaring van topiramaat is niet veranderd bij oudere personen die geen nierziekte hebben.

Pediatrische patiënten (farmacokinetiek, leeftijd tot 12 jaar)
De farmacokinetiek van topiramaat bij kinderen is lineair, net als bij volwassenen die adjuvante therapie ontvangen. De klaring is onafhankelijk van de dosis en steady-state-plasmaconcentraties stijgen dosisgerelateerd. Bij kinderen is de klaring echter sterker en de eliminatiehalfwaardetijd korter. Derhalve kan de plasmaconcentratie van topiramaat bij dezelfde mg/kg-dosis bij kinderen lager zijn dan bij volwassenen. Net als bij volwassenen verlagen enzyminducerende anti-epileptica de steady-state-plasmaconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische vruchtbaarheidsstudies werden bij mannelijke of vrouwelijke ratten bij doses tot 100 mg/kg/dag geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen, ondanks het feit dat toxiciteit bij vader- en moederdieren al optrad bij doseringen van 8 mg/kg/dag.

In preklinische studies zijn van topiramaat teratogene effecten aangetoond bij de bestudeerde diersoorten (muizen, ratten en konijnen). Bij muizen waren bij doseringen van 500 mg/kg/dag het gewicht van de foetussen en de verbening van het skelet achtergebleven, gepaard gaand met toxiciteit bij de moederdieren. Het totale aantal misvormingen bij de foetussen was bij de muizen verhoogd in alle groepen die het geneesmiddel hadden gekregen (20, 100 en 500 mg/kg/dag).

Bij ratten werd dosisgerelateerde toxiciteit bij de moederdieren en bij de embryo's/foetussen (verlaagd foetusgewicht en/of verminderde skeletverbening) waargenomen bij doseringen van 20 mg/kg/dag en hoger, met teratogene effecten (afwijkingen van ledematen en tenen) bij 400 mg/kg/dag en hoger. Bij konijnen werd dosisgerelateerde toxiciteit voor de moederdieren opgemerkt bij doseringen van 10 mg/kg/dag en hoger, met toxiciteit voor embryo's/foetussen (verhoogde sterfte) bij 35 mg/kg/dag en hoger, en teratogene effecten (misvorming van ribben en wervels) bij 120 mg/kg/dag.

De teratogene effecten die werden gezien bij ratten en konijnen waren hetzelfde als de effecten die worden gezien bij koolzuuranhydraseremmers, die niet zijn geassocieerd met misvormingen bij de mens. Ook lagere gewichten bij de geboorte en tijdens de lactatie bij jongen van vrouwtjesratten die waren behandeld met 20 of 100 mg/kg/dag tijdens draagtijd en lactatie vormden aanwijzingen voor effecten op de groei. Bij ratten passeert topiramaat de placenta.

Bij jonge ratten leidde dagelijkse orale toediening van topiramaat in doseringen tot 300 mg/kg/dag tijdens de ontwikkelingsperiode die overeenkomt met de babytijd, de kindertijd en de adolescentie tot toxiciteit die hetzelfde was als die bij volwassen dieren (verminderde voedselconsumptie met verminderde stijging van lichaamsgewicht, hypertrofie van de centrolobulaire levercellen). Er waren geen relevante effecten op parameters betreffende de groei van pijpbeenderen (tibia) of de botmineraaldichtheid (in het femur), de ontwikkeling voor het spenen en de ontwikkeling op het gebied van de voortplanting, de neurologische ontwikkeling (waaronder beoordeling van geheugen en leervermogen), het paren en de vruchtbaarheid of hysterotomie.

In een testbatterij van *in vitro* en *in vivo* assays voor mutageniteit vertoonde topiramaat geen genotoxische capaciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
- Lactosemonohydraat
- Microkristallijn cellulose
- Gepregelatiniseerd maïszetmeel
- Natriumzetmeelglycolaat (type A).
- Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel
- hypromellose
- macrogol 400
- polysorbaat 80
- titaandioxide E171
- zonnegeel (E110) (alleen tablet van 50mg).
- geel ijzeroxide (E172) (alleen 50, 100, 200 mg)
- rood ijzeroxide (E172) (alleen 100mg en 200 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Plastic flessen
- Bewaren beneden 25°C.
- De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Blisterverpakkingen
- Bewaren beneden 25°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het geneesmiddel is verkrijgbaar in HDPE plastic flessen met verzegelde flip-off doppen met 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 en 200 filmomhulde tabletten. Een busje droogmiddel van silicagel wordt in de flessen meegeleverd.

Het product is eveneens verkrijgbaar in aluminiumfolie blisterverpakkingen van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 en 200 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6· Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Topiramaat Glenmark 25 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103742
Topiramaat Glenmark 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103743
Topiramaat Glenmark 100 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103744
Topiramaat Glenmark 200 mg, filmomhulde tabletten	RVG 103745

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 2009
Datum van hernieuwing van de vergunning: 11 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 21 juli 2026.