


<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 1 van 26

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topiramaat Aurobindo 25 mg filmomhulde tabletten  
Topiramaat Aurobindo 50 mg filmomhulde tabletten  
Topiramaat Aurobindo 100 mg filmomhulde tabletten  
Topiramaat Aurobindo 200 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect: Lactosemonohydraat.  
25 mg tablet bevat 21,15 mg lactosemonohydraat.  
50 mg tablet bevat 42,30 mg lactosemonohydraat.  
100 mg tablet bevat 84,60 mg lactosemonohydraat.  
200 mg tablet bevat 61,70 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Topiramaat Aurobindo 25 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ronde, aan beide kanten bolvormige, filmomhulde tabletten, bedrukt met de letter 'E' aan de ene kant en '22' aan de andere kant.

Topiramaat Aurobindo 50 mg filmomhulde tabletten:

Lichtgele, ronde, aan beide kanten bolvormige, filmomhulde tabletten, bedrukt met de letter 'E' aan de ene kant en '33' aan de andere kant.

Topiramaat Aurobindo 100 mg filmomhulde tabletten:


Donkergele, ronde, aan beide kanten bolvormige en met afgeschuinde randen, filmomhulde tabletten, bedrukt met de letter 'E' aan de ene kant en '23' aan de andere kant.

Topiramaat Aurobindo 200 mg filmomhulde tabletten:

Roze, ronde, aan beide kanten bolvormige en met afgeschuinde randen, filmomhulde tabletten, bedrukt met de letter 'E' aan de ene kant en '24' aan de andere kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 2 van 26

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-Gastautsyndroom.

Topiramaat is geïndiceerd 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 Aurobindo 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 Aurobindo kan aanpassing van de dosis van Topiramaat Aurobindo 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 aanvalscntrole. 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 Topiramaat Aurobindo (topiramaat) dosis 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

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 3 van 26

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.

*Pediatrie 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-Gastautsyndroom).

*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 inname momenten.


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

*Pediatrie patiënten (kinderen van 2 jaar en ouder)*

De aanbevolen totale dagelijkse dosis van Topiramaat Aurobindo (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

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 4 van 26

### *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 Aurobindo (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 Aurobindo bij bijzondere patiëntenpopulaties

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie ( $CLCR \leq 70$  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 Aurobindo 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.


### Wijze van toediening

Topiramaat is beschikbaar in filmomhulde tabletten en als harde capsules voor orale toediening. Het wordt aanbevolen de filmomhulde tabletten niet te breken. De formulatie van de harde capsules is bedoeld voor die patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken, bijvoorbeeld pediatrische patiënten en ouderen.

Topiramaat mag met of zonder een maaltijd ingenomen worden.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 5 van 26

Profylaxe van migraine bij zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wanneer geen zeer effectieve contraceptiemethoden worden gebruikt.

#### **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 daling van de plasmaconcentraties van gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, verergeren van de ziekte, of een paradoxaal 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).

##### Oligohydrose

Oligohydrose (verminderd zweten) is gemeld bij het gebruik van topiramaat. Verminderd zweten en hyperthermie (stijging van de lichaamstemperatuur) kunnen in het bijzonder optreden bij jonge kinderen die zijn blootgesteld aan een 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 antiepileptica 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 (suïcidal 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 Topamax te worden stopgezet.

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 6 van 26

### Nefrolithiase

Sommige patiënten, met name degenen met een predispositie voor niersteenvorming, kunnen een verhoogd risico op nierstenen en de daarbij horende verschijnselen en symptomen zoals nierkoliek, nierpijn of pijn in de zij.

Risicofactoren voor nefrolithiase zijn: eerdere niersteenvorming, familiale antecedenten van nefrolithiase en hypercalciurie (zie hieronder – Metabole acidose en sequelae). Geen van deze risicofactoren is een betrouwbare voorspeller van niersteenvorming tijdens behandeling met topiramaat. Bovendien kunnen patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die geassocieerd zijn met nefrolithiase, een verhoogd risico lopen.

### 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. Voor specifieke doseringsaanbevelingen 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 verminderd kan zijn.

### Acute myopie en secundair geslotenhoekglaucoom syndroom

Bij patiënten die topiramaat gebruikten, is een syndroom gemeld bestaand uit acute bijziendheid, gepaard met een 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, vernauwing van de voorste oogkamer, hyperemie (roodheid) van het oog, choroidloslating, 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.

### Defecten van het gezichtsveld

Bij patiënten die topiramaat gebruiken zijn, onafhankelijk van verhoogde intraoculaire druk, defecten van het gezichtsveld gemeld. In klinische studies waren de meeste van deze voorvallen reversibel na stopzetting van topiramaat. Als defecten van het gezichtsveld zich voordoen tijdens de topiramaatbehandeling, dient te worden overwogen de behandeling met het geneesmiddel stop te zetten.

### Metabole acidose en sequelae



<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 7 van 26

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 de vorming van nefrolithiase en nefrocalcinose, en kan mogelijk leiden tot osteopenie (zie hierboven – Nefrolithiase).

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 de onderliggende aandoeningen wordt tijdens behandeling met topiramaat een gepaste controle aanbevolen van onder andere de serumbicarbonaatconcentraties. Als er tekenen of symptomen zijn die wijzen op metabole acidose (bijvoorbeeld Kussmaul-ademhaling, dyspneu, anorexie, nausea, braken, buitensporige vermoeidheid, tachycardie of aritmie), wordt meting van bicarbonaat in het serum aanbevolen. Als metabole acidose ontstaat en blijft aanhouden, dient te worden overwogen de dosis te verlagen of behandeling met topiramaat te stoppen (door middel van het afbouwen van de dosering).


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.

#### Achteruitgang van cognitief functioneren

Cognitieve achteruitgang bij epilepsie is multifactorieel en kan het gevolg zijn van de onderliggende etiologie, van de epilepsie of van de anti-epilepsiebehandeling. Er zijn in de literatuur meldingen geweest van achteruitgang van het cognitief functioneren bij volwassenen op behandeling met topiramaat, wat het nodig maakte de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten. Studies naar cognitieve effecten bij kinderen behandeld met topiramaat zijn echter ontoereikend en het effect op dit vlak moet nog worden opgehelderd.

#### Hyperammoniëmie en encefalopathie

Hyperammoniëmie met of zonder encefalopathie is gemeld bij behandeling met topiramaat (zie rubriek 4.8). Het risico op hyperammoniëmie bij gebruik van topiramaat lijkt dosisgerelateerd. Hyperammoniëmie is vaker gemeld wanneer topiramaat gelijktijdig gebruikt werd met valproïnezuur (zie rubriek 4.5).

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 8 van 26

Bij patiënten die onverklaarbare lethargie of veranderingen in mentale status ontwikkelen geassocieerd met topiramaat monotherapie of adjuvante therapie, wordt aanbevolen hyperammoniemische encefalopathie te overwegen en de ammoniumspiegels te bepalen.

#### 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.

#### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Topiramaat kan bij de foetus schade en groei beperking veroorzaken (small for gestational age en een laag geboortegewicht) als het aan een zwangere vrouw wordt toegediend. De gegevens voor topiramaat-monotherapie uit het North American Antiepileptic Drug zwangerschapsregister lieten een ongeveer driemaal zo hoge prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen zien (4,3%) in vergelijking met een referentiegroep die geen anti-epileptica innam (1,4%). Bovendien wijzen gegevens uit andere studies erop dat het gebruik van anti-epileptica in combinatietherapie - in vergelijking met monotherapie - geassocieerd is met een verhoogd risico op teratogene effecten.

Alvorens behandeling met topiramaat te starten bij een vrouw in de vruchtbare leeftijd dient er een zwangerschapstest plaats te vinden en dient er een zeer effectieve vorm van anticonceptie te worden geadviseerd (zie rubriek 4.5). De patiënt dient volledig te worden geïnformeerd over de risico's die verbonden zijn aan het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 4.6).

#### Lactose-intolerantie

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit middel niet te gebruiken.

#### Topiramaat Aurobindo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.


### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van Topiramaat Aurobindo op andere anti-epileptica

Toevoeging van Topiramaat Aurobindo 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 Aurobindo 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.



<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 9 van 26

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-epileptica op Topiramaat Aurobindo

Fenytoïne en carbamazepine verlagen de plasmaconcentratie van topiramaat. De toevoeging of stopzetting van fenytoïne of carbamazepine bij een behandeling met Topiramaat Aurobindo kan een aanpassing van de dosering van dit laatste geneesmiddel vereisen. Dit moet gebeuren door titratie tot het klinisch effect bereikt wordt. De toevoeging of stopzetting van valproïnezuur leidt niet tot klinisch relevante veranderingen in de plasmaconcentraties van Topiramaat Aurobindo en vereist geen dosis aanpassing van Topiramaat Aurobindo.

Gelijktijdig toegediend anti-epilepticum	Concentratie van het anti-epilepticum	Concentratie Topiramaat Aurobindo
Fenytoïne	↔**	↓
Carbamazepine (CBZ)	↔	↓
Valproïnezuur	↔	↔
Lamotrigine	↔	↔
Fenobarbital	↔	NO
Primidon	↔	NO

↔ = geen effect op plasmaconcentratie (verandering ≤ 15%)  
\*\* = Plasmaconcentraties nemen toe bij afzonderlijke patiënten  
↓ = Plasmaconcentraties nemen af  
NO = Niet onderzocht

#### Andere geneesmiddelinteracties

##### *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 Aurobindo. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend. Als Topiramaat Aurobindo wordt toegediend of stopgezet bij patiënten die worden behandeld met digoxine, dient men erop te letten dat het serumdigoxine routinematig wordt gecontroleerd.

##### *Middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken*


Gelijktijdige toediening van Topiramaat Aurobindo en alcohol of andere middelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken is niet in klinische studies onderzocht. Het wordt aanbevolen om Topiramaat Aurobindo 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.

##### *Orale anticonceptiva*

In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers waarbij Topiramaat Aurobindo 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

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 10 van 26

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 Aurobindo werd gegeven als adjuvante therapie aan epilepsiepatiënten die valproïnezuur gebruikten. In beide studies had Topiramaat Aurobindo (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). Het klinische belang van de waargenomen veranderingen is niet bekend. De mogelijkheid van verminderde anticonceptieve werkzaamheid en van frequentere en/of heviger doorbraakbloedingen dient in aanmerking te worden genomen bij patiënten die orale combinatieanticonceptiva gebruiken tegelijk met Topiramaat Aurobindo. Patiënten die oestrogeenbevattende anticonceptiva gebruiken, dient te worden gevraagd om iedere verandering in hun bloedingspatroon te melden. De anticonceptieve werkzaamheid kan verminderd zijn, ook al treden er geen doorbraakbloedingen op.

#### *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

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1 Administrative information and prescribing information</b>	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 11 van 26

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 geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde vrijwilligers evalueerde de farmacokinetiek in de steadystate van metformine en topiramaat in plasma bij toediening van alleen metformine of bij gelijktijdige toediening van metformine en topiramaat. De uitkomsten van dit onderzoek gaven aan dat bij gelijktijdige toediening van metformine en topiramaat de gemiddelde  $C_{max}$  en de gemiddelde AUC<sub>0-12h</sub> van metformine met respectievelijk 18 en 25% toenamen, terwijl de gemiddelde CL/F met 20% afnam. Topiramaat veroorzaakte geen verandering in de  $t_{max}$  van metformine. De klinische relevantie van het effect van topiramaat op de farmacokinetiek van metformine is niet duidelijk. De plasmaklaring van topiramaat na orale toediening blijkt te worden verlaagd als topiramaat tegelijk wordt ingenomen met metformine. Hoeveel de klaring verandert, is niet bekend. De klinische relevantie van het effect van metformine op de farmacokinetiek van topiramaat is niet duidelijk. Als Topiramaat Aurobindo wordt toegevoegd of stopgezet bij patiënten die metformine gebruiken, dient zorgvuldige aandacht gegeven te worden aan het routinematige toezicht op patiënten voor adequate controle van hun diabetes.

#### *Pioglitazon*

Een geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde vrijwilligers evalueerde de farmacokinetiek in de steadystate van pioglitazon en topiramaat bij toediening alleen of in combinatie. Er werd een afname van 15% in de AUC<sub>τ,ss</sub> van pioglitazon waargenomen, zonder verandering in de  $C_{max,ss}$ . Deze bevinding was niet statistisch significant. Bovendien werd er een daling van 13% en 16% opgemerkt in respectievelijk de  $C_{max,ss}$  en de AUC<sub>τ,ss</sub> van de actieve hydroxymetabooliet en een afname van 60% in de  $C_{max,ss}$  en de AUC<sub>τ,ss</sub> van de actieve ketometabooliet. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend. Als Topiramaat Aurobindo wordt toegevoegd aan behandeling met pioglitazon of als pioglitazon wordt toegevoegd aan een behandeling met Topiramaat Aurobindo, dient zorgvuldige aandacht gegeven te worden aan het routinematige toezicht op patiënten voor adequate controle van de diabetes van deze patiënten.


#### *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<sub>24</sub> van glibenclamide met 25% af. De systemische blootstelling aan de actieve metaboolieten, 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.

#### Andere vormen van interactie

##### *Stoffen die predispositie veroorzaken voor nefrolithiasis*

Als Topiramaat Aurobindo gelijktijdig wordt gebruikt met andere middelen die predispositie voor nefrolithiasis veroorzaken, kan dit het risico op nefrolithiasis verhogen. Tijdens het gebruik van Topiramaat Aurobindo, dienen dergelijke middelen te worden vermeden aangezien ze een fysiologisch milieu kunnen creëren dat het risico van niersteenvorming vergroot.

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 12 van 26

### *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 verschijnselen 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 35°C, is gemeld bij gelijktijdig gebruik van topiramaat en valproïnezuur, zowel met als zonder hyperammoniëmie. Dit ongewenst voorval 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

Verlaagde protrombinetijd/internationale genormaliseerde ratio (PT/INR) is gemeld bij patiënten behandeld met topiramaat in combinatie met warfarine. Daarom dient de INR-waarde regelmatig zorgvuldig gecontroleerd te worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met topiramaat en warfarine.

### Aanvullende farmacokinetische interactiestudies

Er zijn klinische studies uitgevoerd om de mogelijke farmacokinetische interactie tussen topiramaat en andere geneesmiddelen te beoordelen. De veranderingen in de  $C_{max}$  of de AUC als gevolg van interacties staan hieronder samengevat. De tweede kolom (concentratie van gelijktijdig toegediend geneesmiddel) beschrijft wat er met de concentratie van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel gebeurt dat in de eerste kolom genoemd staat, als topiramaat wordt toegevoegd. De derde kolom (concentratie topiramaat) beschrijft hoe toevoeging van een geneesmiddel in de eerste kolom de concentratie van topiramaat verandert.

<b>Samenvatting van de resultaten van aanvullende klinische farmacokinetische geneesmiddelinteractiestudies</b>		
<b>Gelijktijdig toegediend geneesmiddel</b>	<b>Concentratie van gelijktijdig toegediend geneesmiddela</b>	<b>Concentratie topiramaat</b>
Amitriptyline	↔ 20% toename in $C_{max}$ en AUC van nortriptylinemetaboliet	NO
Dihydro-ergotamine (oraal en subcutaan)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% toename in AUC van de gereduceerde metaboliet	NO
Propranolol	↔ 17% toename in $C_{max}$ voor 4-OH-propranolol (TPM 50 mg per 12 uur)	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 diltiazem en 18% afname in DEA, en ↔ voor DEM*	20% toename in AUC

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 13 van 26

Venlafaxine	↔	↔
Flunarizine	16% toename in AUC (TPM 50 mg per 12 uur) <sup>b</sup>	↔
a	= % waarden zijn de veranderingen in gemiddelde C <sub>max</sub> of AUC van de behandeling ten opzichte van monotherapie	
↔	= Geen effect op C <sub>max</sub> en AUC (≤ 15% verandering) van de uitgangsstof	
NO	= Niet onderzocht	
*DEA	= desacetyldiltiazem, DEM = N-demethyldiltiazem	
<sup>b</sup>	= 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 verbonden aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen*

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen geadviseerd te worden door een specialist. Als een vrouw zwanger wil worden, dient de noodzaak van de behandeling met anti-epileptica te worden herzien. Bij vrouwen die behandeld worden voor epilepsie dient plotseling staken van de behandeling met een anti-epilepticum te worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraak-aanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en voor het ongeboren kind.

Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie omdat behandeling met meerdere anti-epileptica tegelijkertijd zou kunnen worden geassocieerd met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.

##### *Risico verbonden aan topiramaat*


Topiramaat is teratogeen gebleken bij muizen, ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). Bij ratten passeert topiramaat de placenta.

Bij mensen passeert topiramaat de placenta en zijn er vergelijkbare concentraties gemeld in bloed uit de navelstreng en maternaal bloed.

Klinische gegevens uit zwangerschapsregisters geven aan dat zuigelingen die blootgesteld worden aan topiramaat-monotherapie:

- een verhoogd risico hebben op aangeboren afwijkingen (in het bijzonder een gespleten lip/gehemelte, hypospadie en afwijkingen bij diverse lichaamssystemen) na blootstelling tijdens het eerste trimester. De gegevens voor topiramaat-monotherapie uit het *North American Antiepileptic Drug* zwangerschapsregister lieten een ongeveer driemaal hogere prevalentie van ernstige congenitale afwijkingen zien (4,3%) in vergelijking met een referentiegroep die geen anti-epileptica innam (1,4%). Bovendien wijzen gegevens uit andere studies erop dat het gebruik van anti-epileptica in combinatietherapie - in vergelijking met monotherapie - geassocieerd is met een verhoogd risico op operatogene effecten. Er is gemeld dat het risico dosisafhankelijk is; bij alle doseringen werden effecten waargenomen. Bij vrouwen die met topiramaat waren behandeld en die een kind met aangeboren afwijkingen hadden gekregen, blijkt er een verhoogd risico te zijn op afwijkingen in volgende zwangerschappen waarin zij worden blootgesteld aan topiramaat.
- een hogere prevalentie hebben van een laag geboortegewicht (< 2500 gram) na behandeling met



<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 14 van 26

topiramaat dan in de referentiegroep.

- een verhoogde prevalentie hebben van een laag gewicht voor de zwangerschapsduur (SGA – small for gestational age; gedefinieerd als een geboortegewicht onder de 10de percentiel, gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur en gestratificeerd naar geslacht). De gevolgen van deze SGAbevindingen op lange termijn konden niet worden vastgesteld.

### *Indicatie epilepsie*

Het wordt aanbevolen om alternatieve therapeutische mogelijkheden te overwegen bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Indien topiramaat wordt gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt aanbevolen om zeer effectieve contraceptie te gebruiken (zie rubriek 4.5) en om de vrouw volledig te informeren over de bekende risico's van onbehandelde epilepsie voor de zwangerschap en de mogelijke risico's van het geneesmiddel voor de foetus. Als een vrouw zwanger wil worden, wordt aanbevolen om een preconceptioneel consult te houden om de behandeling te herevalueren en om andere therapeutische mogelijkheden te overwegen. In geval van toediening tijdens het eerste trimester dient zorgvuldige prenatale monitoring te worden uitgevoerd.

### *Indicatie migraineprofylaxe*

Topiramaat is gecontraïndiceerd bij zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wanneer geen effectieve contraceptiemethode wordt gebruikt (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

### Borstvoeding

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. Effecten die zijn waargenomen bij neonaten/baby's die borstvoeding kregen van behandelde moeders zijn onder andere diarree, slaperigheid, prikkelbaarheid en onvoldoende gewichtstoename.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden opgeschort of dat behandeling met topiramaat moet worden onthouden of gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met topiramaat voor de vrouw in overweging moet worden genomen (zie rubriek 4.4).

### Vruchtbaarheid

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 Aurobindo 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 het geneesmiddel 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



<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 15 van 26

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	>1/100 tot <1/10
Soms	>1/1000 tot <1/100
Zelden	>1/10.000 tot <1/1000
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**


<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis*				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	Leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie, eosinofilie	Neutropenie*	
Immuunsysteemaandoeningen		Hypersensitiviteit			Allergisch oedeem*,
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie, verminderde eetlust	Metabole acidose, hypokaliëmie, versterkte eetlust, polydipsie	Hyperchloremische acidose Hyperammonieëmie* Hyperammonische encefalopathie*	
Psychische stoornissen	Depressie	Bradyfrenie, slapeloosheid, moeite zich met woorden uit te drukken, angst, verwarde toestand,	Suïcidale gedachten, suïcidepoging, hallucinatie, psychotische stoornis, auditieve hallucinatie, visuele hallucinatie, apathie, gebrek aan	Manie, paniekstoornis, wanhopig voelen*, hypomanie	




		disoriëntatie, agressie, veranderde stemming, agitatie, stemmingswisselingen, neerslachtige stemming, woede, abnormaal gedrag	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, paniecreactie, verhoogde stemming		
Zenuwstelaandoeningen	Paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	Verstoring van de aandacht, verslechterd geheugen, amnesie, cognitieve stoornis, mentale achteruitgang, verminderde psychomotorische vaardigheden, convulsie, afwijkende coördinatie, tremor, lethargie, hypoesthesie, nystagmus, dysgeusie,	Verlaagd bewustzijnsniveau, 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,	Apraxie, verstoring circadiane ritme, hyperesthesie, hyposmie, anosmie, essentiële tremor, akinesie, nietreageren op stimulaties	

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2302      Pag. 17 van 26
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

		evenwichtsstoornis, dysartrie, intentietremor, sedatie	slaap van slechte kwaliteit, brandend gevoel, sensorisch verlies, parosmie, cerebellair syndroom, dysesthesie, hypogeusie, stupor, onhandigheid, aura, ageusie, dysgrafie, dysfasie, presyncope, perifere neuropathie, dystonie, formicatie		
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, accommodaties toornis, veranderde visuele diepteperceptie, flikkerscotoom, oedeem van het ooglid*, nachtblindheid, amblyopie	Geslotenhoekglaucoom*, maculopathie*, gestoorde oogbeweging*, conjunctivaal oedeem*, uveïtis
Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen		Vertigo, tinnitus, oorpijn	Doofheid, unilaterale doofheid, neurosensorische doofheid, onaangenaam gevoel in het oor, slechter horen		
Hartaandoeningen			Bradycardie, sinusbradycardie, hartkloppingen		
Bloedvataandoeningen			Hypotensie, orthostatische hypotensie, 	Raynaudfenomeen	

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 18 van 26

			blozen, opvlieger		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu, epistaxis, verstopte neus, rinorroe, hoesten*	Dyspneu bij inspanning, hypersecretie van de bijneusholten, dysfonie		
Maagdarmsstelselaandoeningen	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, gastrooesofageale refluxziekte, pijn in de onderbuik, hypoesthesie 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 onderhuidaandoeningen		Alopecia, huiduitslag, pruritus	Anhidrose, hypoesthesie van het gelaat, urticaria, erytheem, gegeneraliseerde pruritus, maculaire huiduitslag, verkleuring van de huid, allergische dermatitis, zwelling van het gelaat	Stevens-Johnsonsyndroom*, erythema multiforme*, abnormaal ruikende huid, periorbitaal oedeem*, lokale urticaria	Toxische epidermale necrolyse*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie, spierspasmen, myalgie, spiertrekkingen, spierzwakte, pijn op de borst van musculoskeletale	Gezwellen gewricht*, musculoskeletale stijfheid, pijn in de zij, vermoeide spieren	Onaangenaam gevoel in een arm of been*	

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 19 van 26


		oorsprong			
Nier- en urinewegaandoeningen		Nefrolithiasis, pollakisurie, dysurie, nefrocalcinose *	Urinsteentje, urineincontinentie, hematurie, incontinentie, urgeincontinentie, nierkoliek, nierpijn	Uretersteentje, acidose van de niertubuli*	
Voortplantingsstelselen borstaandoeningen			Erectiestoornis, seksuele disfunctie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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 in klinische studies, of werd berekend als de bijwerking niet optrad in klinische studies.					

Aangeboren afwijkingen en foetale groeibeperking (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.6).

#### Pediatrische patiënten

Bijwerkingen die bij kinderen vaker werden gemeld ( $\geq 2x$  zo vaak) dan bij volwassenen in dubbelblinde gecontroleerde studies zijn:

- verminderde eetlust
- versterkte eetlust
- hyperchloremische acidose
- hypokaliëmie
- afwijkend gedrag
- agressie
- apathie
- initiële slaperigheid
- suïcidale gedachten

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1 Administrative information and prescribing information</b>	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 20 van 26

- aandachtsstoornis
- lethargie
- verstoring van het circadiane ritme
- slaap van slechte kwaliteit
- versterkte traanvorming
- sinusbradycardie
- zich abnormaal voelen
- gestoorde gang.

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

- eosinofilie
- psychomotorische hyperactiviteit
- vertigo
- 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Verschijnselen en symptomen

Er zijn meldingen geweest van overdosering met topiramaat. De verschijnselen en symptomen waren convulsies, slaperigheid, spraakstoornissen, troebel zicht, diplopie, verminderde geestesgesteldheid, lethargie, abnormale coördinatie, stupor, hypotensie, buikpijn, agitatie, duizeligheid en depressie. De klinische gevolgen waren in de meeste gevallen niet ernstig, maar na overdosis van meerdere geneesmiddelen tegelijk waaronder ook topiramaat, zijn sterftegevallen gemeld.

Overdosering met topiramaat kan leiden tot 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**



<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 21 van 26

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica

ATC code: N03AX11.

Topiramaat wordt geclassificeerd als een sulfamaatgesubstitueerd 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 natriumkanalblokkerende werking doet vermoeden. Topiramaat verhoogde de frequentie waarmee  $\gamma$ -aminoboterzuur (GABA) de GABA<sub>A</sub>-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 barbiturate die GABA<sub>A</sub>-receptoren moduleren.

Omdat het anti-epileptische profiel van topiramaat aanzienlijk verschilt van dat van de benzodiazepines, kan het een GABA<sub>A</sub>-receptorsubtype moduleren dat ongevoelig is voor benzodiazepines. Topiramaat antagoneerde het vermogen van kaïnaat om het kaïnaat/AMPA ( $\alpha$ -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 concentratieafhankelijk in het gebied van 1  $\mu$ M tot 200  $\mu$ M, met een minimumactiviteit waargenomen tussen 1  $\mu$ M tot 10  $\mu$ M.


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<sub>A</sub>-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.

### Absence-aanvallen

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 22 van 26

Er werden twee kleinschalige, eenarmige studies bij kinderen van 4-11 jaar oud uitgevoerd (CAPSS-326 en TOPIRAMAAT-ABS-001). In de ene studie waren 5 kinderen opgenomen en in de andere 12 kinderen voordat deze voortijdig werd stopgezet wegens gebrek aan therapeutische respons. De doses gebruikt in deze studies waren tot ongeveer 12 mg/kg in studie TOPIRAMAAT-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 patiënten 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**

De formulaties van de filmomhulde tablet en van de harde capsule zijn bio-equivalent.

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 geneesmiddelfabrekkende 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 erythrocyten, 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.

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 23 van 26

### 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 metabolite vertegenwoordigt minder dan 3% van de totale radioactiviteit die wordt uitgescheiden na toediening van <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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<sub>max</sub> 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<sub>CR</sub> ≤ 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 dialyseuduur, 2) de klaringssnelheid van het gebruikte dialysesysteem, en 3) de effectieve renale klaring van topiramaat bij de patiënt die de dialyse krijgt.

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 24 van 26

### 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 die dosisgerelateerd stijgen. 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-stateplasmaconcentraties.

## **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 vaders 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

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 25 van 26

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:

Microkristallijne cellulose (E460)  
Lactosemonohydraat  
Gepregelatineerd zetmeel (maïs)  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Magnesiumstearaat (E572)

#### Omhuiling:

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400  
Polysorbaat 80  
Geel ijzeroxide (E172) (Voor 50 mg & 100 mg)  
Rood ijzeroxide (E172) (Alleen voor 200 mg)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**


Topiramaat Aurobindo filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in polyamide/ aluminium/ PVC blisterverpakking. en HDPE tablettencontainer met polypropyleen dop met droogmiddel (silicagel).

#### Verpakkingsgrootten:

##### Blisterverpakking:

Voor 25 mg, 50 mg, 100 mg en 200 mg: 60 filmomhulde tabletten  
Voor 50 mg, 100 mg en 200 mg: 30 filmomhulde tabletten

##### Fles verpakking:

<b>Topiramaat Aurobindo 25, 50, 100, 200 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 105862; RVG 105863; RVG 105864; RVG 105865</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2302      Pag. 26 van 26

60 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN, Baarn  
Nederland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Topiramaat Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105862  
Topiramaat Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105863  
Topiramaat Aurobindo 100 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105864  
Topiramaat Aurobindo 200 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105865

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:  
Datum van laatste hernieuwing: 30 november 2015  
Datum van laatste hernieuwing: 27 februari 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 5.1: 26 april 2023.