

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Topiramát Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur
Topiramát Actavis 50 mg filmuhúðaðar töflur
Topiramát Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur
Topiramát Actavis 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg, 50 mg, 100 mg eða 200 mg af tópiramati.

Topiramát Actavis 50 mg, 100 mg og 200 mg filmuhúðaðar töflur innihalda eftirtalið hjálparefni: Lesítín (inniheldur sojaolíu).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Topiramát Actavis 25 mg: filmuhúðuð tafla, hvít, kringlótt, tvíkúpt, 6 mm í þvermál merkt með V1.
Topiramát Actavis 50 mg: filmuhúðuð tafla, ljósgul, kringlótt, tvíkúpt, 8 mm í þvermál merkt með V3.
Topiramát Actavis 100 mg: filmuhúðuð tafla, gul, kringlótt, tvíkúpt, 10 mm í þvermál merkt með V4.
Topiramát Actavis 200 mg: filmuhúðuð tafla, laxableik, sporöskjulaga, tvíkúpt, 9,2-18,3 mm að stærð merkt með V5.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Einlyfjameðferð hjá fullorðnum, unglingum og börnum eldri en 6 ára með hlutaflog með eða án síðkominna alfloga og frumkomin krampaflog (primary generalised tonic-clonic seizures).

Viðbótarmeðferð hjá börnum 2 ára og eldri, unglingum og fullorðnum með hlutaflog með eða án síðkominna alfloga eða frumkomin krampaflog og til meðferðar við flogum í tengslum við Lennox-Gastaut heilkenni.

Topiramát er ætlað sem fyrirbyggjandi meðferð við mígrenihöfuðverk hjá fullorðnum eftir ítarlegt mat á öðrum mögulegum meðferðarúrræðum. Topiramát er ekki ætlað til bráðameðferðar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Almennt

Mælt er með litlum upphafsskömmtum sem síðan eru stækkaðir smám saman í virkan skammt. Skammtar og hraði skammtabreytinga skulu fara eftir klínískri svörun.

Topiramát Actavis er fánlegt sem filmuhúðaðar töflur. Ekki er mælt með því að þeim sé skipt í tvennt.

Ekki er nauðsynlegt að fylgjast með styrk topiramats í plasma til að hámarka árangur Topiramát Actavis meðferðar. Ef topiramát er notað samhliða phenytoini getur í mjög sjaldgæfum tilvikum þurft að aðlaga skammta phenytoins til að hámarka klíníska útkomu.

Ef byrjað er að nota fenytoin og karbamazepin í viðbótarmeðferð með Topiramát Actavis eða því er hætt gæti þurft að aðlaga Topiramát Actavis skammta.

Topiramát Actavis má taka inn án tillits til máltíða.

Hjá sjúklingum með eða án sögu um flog eða flogaveiki, skal hætta smám saman meðferð með flogaveikilyfjum, þar með töldu topiramati, til að draga úr hættu á flogum eða aukinni tíðni floga. Í klínískum rannsóknum voru sólarhringsskammtar minnkaðir með viku millibili um 50-100 mg hjá fullorðnum með flogaveiki og um 25-50 mg hjá fullorðnum sem fengu allt að 100 mg/sólarhring af topiramati sem fyrirbyggjandi meðferð við mígreni. Í klínískum rannsóknum á börnum var meðferð með topiramati smám saman hætt á 2-8 vikum.

Einlyfjameðferð við flogaveiki

Almennt

Þegar samsettri flogaveikilyfjameðferð er hætt til að skipta yfir á einlyfjameðferð með topiramati, skal hafa í huga áhrifin sem það getur haft á stjórn floga. Ef öryggisástæður krefjast þess ekki að samhliða notkun sé tafarlaust hætt er mælt með að hætta notkun samhliða flogaveikilyfs smám saman eða minnka skammt flogaveikilyfsins sem hætta á að taka um u.þ.b. einn þriðja hluta aðra hverja viku.

Þegar notkun ensímörvandi lyfja er hætt eykst þéttni topiramats. Ef klínísk einkenni koma fram getur þurft að minnka skammta Topiramát Actavis (topiramats).

Fullorðnir

Haga skal skömmtum og skammtaaukningu í samræmi við klíníska svörun.

Hefja skal skammtaáðlögun með 25 mg að kvöldi í eina viku. Síðan skal auka skammtinn á 1-2 vikna fresti um 25 til 50 mg/sólarhring, gefið í tveimur aðskildum skömmtum. Ef sjúklingurinn þolir ekki þessar skammtabreytingar má skammtaaukningin vera minni eða lengri tími má líða á milli skammtaaukninga.

Ráðlagður marksskammtur í upphafi (initial target dose) í einlyfjameðferð með topiramati hjá fullorðnum er 100 mg/sólarhring til 200 mg/sólarhring, skipt í tvo skammta. Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring er 500 mg/sólarhring, skipt í tvo skammta. Sumir sjúklingar með þráláta flogaveiki (refractory forms of epilepsy) hafa þolað 1.000 mg/sólarhring í einlyfjameðferð með topiramati. Þessar skammtaráðleggingar eiga við um alla fullorðna, þar með talda aldraða ef ekki eru til staðar undirliggjandi nýrnasjúkdómar.

Börn (eldri en 6 ára)

Haga skal skömmtum og skammtaaukningu hjá börnum í samræmi við klíníska svörun.

Upphafsskammtur fyrir börn eldri en 6 ára ætti að vera 0,5-1 mg/kg að kvöldi fyrstu vikuna. Síðan skal auka skammtinn á 1-2 vikna fresti um 0,5-1 mg/kg/sólarhring, gefið í tveimur aðskildum skömmtum. Ef barnið þolir ekki þessar skammtabreytingar má skammtaaukningin vera minni eða lengri tími má líða á milli skammtaaukninga.

Ráðlagður marksskammtur í upphafi (initial target dose) í einlyfjameðferð með topiramati hjá börnum eldri en 6 ára er 100 mg/sólarhring háð klínískri svörun (þetta eru u.þ.b. 2,0 mg/kg/sólarhring hjá börnum 6-16 ára).

Viðbótarmeðferð við flogaveiki (hlutaflog með eða án síðkominna alfloga, frumkomin krampaflog eða flog í tengslum við Lennox-Gastaut heilkenni)

Fullorðnir

Hefja skal meðferð með 25-50 mg að kvöldi í eina viku. Greint hefur verið frá notkun minni upphafsskammta en það hefur ekki verið rannsakað markvisst. Síðan skal auka skammtinn á 1-2 vikna fresti um 25-50 mg/sólarhring og tekið í tveimur aðskildum skömmtum.

Hjá sumum sjúklingum er hægt að ná verkun með einum skammti á sólarhring.

Í klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð voru 200 mg minnsti virki skammturinn.

Venjulegur sólarhringsskammtur er 200-400 mg í tveimur aðskildum skömmtum.

Þessar skammtaráðleggingar eiga við um alla fullorðna, þar með talda aldraða, þegar ekki er um undirliggjandi nýrnásjúkdóm að ræða (sjá kafla 4.4).

Börn (2 ára og eldri)

Ráðlagður heildarskammtur á sólarhring af Topiramát Actavis (topiramati) sem viðbótarmeðferð er u.þ.b. 5 til 9 mg/kg/sólarhring í tveimur aðskildum skömmtum. Hefja skal skammtaaðlögun með 25 mg til að byrja með (eða minna, miðað við 1 til 3 mg/kg/sólarhring) að kvöldi fyrstu vikuna. Síðan skal auka skammtinn á 1-2 vikna fresti um 1 til 3 mg/kg/sólarhring (gefið í tveimur aðskildum skömmtum) til að ná fram ákjósanlegri klínískri svörun.

Sólarhringsskammtar allt að 30 mg/kg/sólarhring hafa verið rannsakaðir og þöldust þeir almennt vel.

Mígreni

Fullorðnir

Ráðlagður heildarskammtur á sólarhring af topiramati til fyrirbyggjandi meðferðar við mígreni er 100 mg/sólarhring, gefinn í tveimur aðskildum skömmtum. Hefja skal skammtaaðlögun með 25 mg að kvöldi í 1 viku. Síðan skal auka skammtinn á viku fresti um 25 mg/sólarhring. Ef sjúklingurinn þolir ekki þessar skammtabreytingar má lengri tími líða á milli skammtabreytinga.

Sumir sjúklingar geta haft gagn af heildarskammti á sólarhring sem er 50 mg/sólarhring. Sjúklingar hafa fengið heildarskammt á sólarhring sem er allt að 200 mg/sólarhring. Þessi skammtur getur gagnast sumum sjúklingum en samt sem áður er ráðlagt að gæta varúðar vegna aukinnar tíðni aukaverkana.

Börn

Ekki er mælt með notkun Topiramát Actavis (topiramats) til meðhöndlunar eða til fyrirbyggjandi meðferðar við mígreni hjá börnum þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun.

Almennar skammtaráðleggingar varðandi Topiramát Actavis hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($CL_{CR} \leq 60$ ml/mín.) er gefið topiramát þar sem úthreinsun topiramats úr plasma og nýrum er minni. Sjúklingar sem vitað er að eru með skerta nýrnastarfsemi geta þurft lengri tíma til að ná jafnvægi eftir hvern skammt.

Þar sem topiramát skilst út úr plasma með blóðskilun skal gefa sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi viðbótarskammt af Topiramát Actavis á blóðskilunardeginum, sem jafngildir u.þ.b. helmingi af sólarhringsskammti. Gefa skal viðbótarskammtinn í tveimur aðskildum skömmtum við upphaf og lok blóðskilunarinnar. Viðbótarskammturinn getur verið breytilegur eftir því hvaða eiginleika skilunartækið sem notað er hefur.

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar þegar sjúklingum með miðlungsmikið til verulega skertrar lifrarstarfsemi er gefið topiramát þar sem úthreinsun topiramats er minni.

Aldraðir

Ekki er þörf á neinum skammtabreytingum hjá öldruðum að því gefnu að nýrnastarfsemi sé óskert.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna.

Fyrirbyggjandi við mígreni hjá þunguðum konum og konum á barneignaraldri ef örugg getnaðarvörn er ekki notuð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar læknisfræðileg þörf er fyrir hraða stöðvun meðferðar með topiramati er mælt með viðeigandi eftirliti (sjá kafla 4.2 um frekari upplýsingar).

Eins og við á um önnur flogaveikilyf getur tíðni floga aukist hjá sumum sjúklingum eða nýjar gerðir floga komið fram með topiramati. Þetta getur verið afleiðing ofskömmtnar, minnkaðrar plasmabéttni flogaveikilyfja sem eru notuð samhliða, framgöngu sjúkdómsins eða mótsagnakenndra áhrifa (paradoxical effect).

Nægileg vökvaneysla er mjög mikilvæg meðan á notkun topiramats stendur. Vökvaneysla getur dregið úr hættu á nýrnasteinakvillum (sjá hér á eftir). Nægileg vökvaneysla fyrir og meðan á líkamsþjálfun eða dvöl í hita stendur getur dregið úr hættunni á hitatengdum aukaverkunum (sjá kafla 4.8).

Skapbreytingar/þunglyndi

Greint hefur verið frá aukinni tíðni skapbreytinga og þunglyndis meðan á meðferð með topiramati stendur.

Sjálfsvíg/Sjálfsvígshugsanir

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum í meðferð með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Safngreining á slembuðum samanburðarránsóknum með lyfleysu, á flogaveikilyfjum hefur einnig sýnt lítilla aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ástæður að baki þessari hættu eru ekki þekktar og þær upplýsingar sem til eru útiloka ekki möguleikann á aukinni hættu vegna topiramats.

Í tvíblindum, klínískum ránsóknum var tíðni sjálfsvígstengdra aukaverkana (sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígstilraunir og sjálfsvíg) 0,5% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með topiramati (46 af 8.652 meðhöndluðum sjúklingum) og er það næstum því þrefalt hærra en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (0,2%; 8 af 4.045 meðhöndluðum sjúklingum).

Því skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun og íhuga viðeigandi meðferð. Ráðleggja skal sjúklingum (og þeim sem annast um þá) að leita til læknis ef fram koma merki um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun.

Nýrnasteinakvillar

Aukin hætta er á myndun nýrnasteina og einkennum þeirra, t.d. nýrnasteinakasti, nýrnaverk eða verk í síðu, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til nýrnasteinakvilla.

Áhættuþættir nýrnasteinakvilla eru saga um nýrnasteina, fjölskyldusaga um nýrnasteinakvilla og þvagkalsíumhækkun. Enginn þessara áhættuþátta gefur örugglega til kynna að nýrnasteinar myndist við meðferð með topiramati. Hætta á nýrnasteinum getur aukist hjá sjúklingar sem nota önnur lyf sem auka tilhneigingu til nýrnasteinakvilla.

Skert lifrarstarfsemi

Nota skal topiramat með varúð handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna þess að úthreinsun topiramats getur verið minni.

Bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka

Greint hefur verið frá heilkenni sem samanstendur af bráðri nærsýni í tengslum við síðkomna þrönghornsgláku hjá sjúklingum sem nota topiramat. Einkennin eru m.a. skyndilega minnkuð sjónskerpa og/eða augnverkur. Augnskoðun hefur leitt í ljós nærsýni (myopia), grynunkun framhólfs augans (anterior chamber shallowing), blóðsókn í auga (roði) og hækkaðan augnþrýsting. Ljósopsstæring getur ýmist verið til staðar eða ekki. Þetta heilkenni getur tengst vökvasöfnun ofan bráhyrnu sem leiðir til tilfærslu augasteins og lithimnu fram á við og þar með til þrönghornsgláku. Einkenni koma venjulega fram innan eins mánaðar eftir að meðferð með topiramati hefst. Frumkomin þrönghornsgláka er mjög sjaldgæf hjá fólki yngra en 40 ára en greint hefur verið frá síðkominni þrönghornsgláku í tengslum við topiramat hjá börnum og fullorðnum. Meðferð felst í að hætta notkun topiramats eins fljótt og auðið er að mati meðferðarlæknis og gera viðeigandi ráðstafanir til að draga úr augnþrýstingi. Þessar aðgerðir gagnast venjulega til að draga úr augnþrýstingi.

Hækkaður augnþrýstingur af einhverri orsök, sem ekki er meðhöndlaður, getur haft alvarlegar afleiðingar, þar með talið blindu.

Taka skal ákvörðun, að vandlega íhuguðu máli, um hvort meðhöndla skuli sjúklinga með topiramati, sem eru með sögu um augnsjúkdóma.

Efnaskiptablóðsýring

Efnaskiptablóðsýring með blóðklóríðhækkun og sem ekki tengist anjónamun (anion gap) (þ.e. minnkuð sermispéttni bikarbonats undir eðlilegu viðmiðunarbili án þess að öndunarblóðlýtning sé til staðar) er tengd meðferð með topiramati. Þessi minnkun á sermispéttni bikarbonats verður vegna hömlunar topiramats á kolefnisanhýdrasa í nýrum. Yfirleitt kemur lækun á bikarbonati fram snemma í meðferðinni jafnvel þó að hún geti komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Þessar lækkanir eru algengar en venjulega vægar eða í meðallagi alvarlegar (að meðaltali er minnkunin 4 mmól/l við skammta sem eru 100 mg/sólarhring eða stærri hjá fullorðnum og við um það bil 6 mg/kg/sólarhring hjá börnum). Einstaka sinnum hefur lækunin farið niður fyrir 10 mmól/l hjá sjúklingum. Ástand eða meðferðir sem auka hættu á blóðsýringu (t.d. nýrnasjúkdómar, alvarlegir öndunarfærasjúkdómar, síflog, niðurgangur, skurðaðgerðir, ketonmyndandi fæða eða sum lyf) geta aukið áhrif topiramats hvað varðar lækun á þéttni bikarbonats.

Langvinn efnaskiptablóðsýring eykur hættuna á myndun nýrnasteina og getur hugsanlega leitt til beinrýrnunar (osteopenia).

Langvinn efnaskiptablóðsýring hjá börnum getur dregið úr vaxtarhraða. Áhrif topiramats á vöxt og beinatengdar afleiðingar hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið hjá börnum eða fullorðnum.

Eftir því hver undirliggjandi ástæða er, er mælt með viðeigandi mati á t.d. sermispéttni bikarbonats meðan á meðferð með topiramati stendur. Ef efnaskiptablóðsýring kemur fram og verður viðvarandi, skal íhuga að minnka skammt eða hætta notkun topiramats (smám saman).

Gæta skal varúðar við notkun topiramats hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóm eða á meðferð sem er áhættuþáttur fyrir efnaskiptablóðsýringu.

Næringaruppbót

Sumir sjúklingar geta orðið fyrir þyngdartapi meðan á meðferð með topiramati stendur. Ráðlagt er að fylgst sé með sjúklingum á topiramat meðferð með tilliti til þyngdartaps. Íhuga gæti þurft næringaruppbót eða aukna fæðuinntöku ef sjúklingur léttist meðan á meðferð með topiramati stendur.

Lesitín

Topiramat Actavis 50 mg, 100 mg og 200 mg filmuhúðaðar töflur innihalda lesitín (inniheldur sojaolú). Þeir sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabaunum skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif Topiramat Actavis á önnur flogaveikilyf

Þegar Topiramat Actavis er bætt við meðferð með öðrum flogaveikilyfjum (fenytoin, karbamazepin, valproínsýra, phenobarbital, primidon) hefur það engin áhrif á plasmabéttni þeirra við jafnvægi, nema hjá einstaka sjúklingi þar sem meðhöndlun með topiramati til viðbótar við fenytoin getur valdið aukningu á plasmabéttni fenytóins.

Ástæða þessa gæti verið bæling á ákveðnu ísóensími (CYP2C19). Vegna þessa ætti að fylgjast með fenytoin gildum hjá sjúklingum í meðferð með fenytóini sem sýna klínísk merki um eitrun.

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hjá sjúklingum með flogaveiki gaf til kynna að ef topiramati er bætt við lamotrigin hafði það engin áhrif á plasmabéttni lamotrigins við jafnvægi í skömmtum af topiramati sem eru 100 til 400 mg/sólarhring. Auk þess var engin breyting á plasmabéttni topiramats við jafnvægi á meðan eða eftir að meðferð með lamotrigini var hætt (meðaltalsskammtur 327 mg/sólarhring).

Topiramat hemur ensímið CYP 2C19 og getur haft áhrif á önnur efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms (t.d. diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).

Áhrif annarra flogaveikilyfja á Topiramat Actavis

Fenytoin og karbamazepin minnka plasmabéttni topiramats. Ef fenytóini eða karbamazepini er bætt við Topiramat Actavis meðferð eða notkun þeirra hætt, getur þurft að breyta skömmtum þess síðarnefnda. Þetta skal gert með því auka skammta þar til klínískum áhrifum er náð. Viðbót eða stöðvun notkunar valproínsýru veldur ekki klínískt marktækum breytingum á plasmabéttni Topiramat Actavis og krefst því ekki skammtaaðlögunar Topiramat Actavis.

Hér fyrir neðan er samantekt á niðurstöðum varðandi þessar milliverkanir:

Flogaveikilyf gefið samhliða	Þéttni flogaveikilyfs	Topiramat Actavis þéttni
Fenytoin	↔**	↓
Karbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproínsýra	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	E.r.
Primidon	↔	E.r.

↔ = Engin áhrif á plasmabéttni (≤ 15% breyting)

** = Plasmabéttni eykst hjá sumum sjúklingum

↓ = Plasmabéttni minnkar

E.r. = Ekki rannsakað

Aðrar milliverkanir lyfja

Digoxin

Í stakskammtarannsókn minnkaði AUC digoxins í sermi um 12% við samhliða gjöf Topiramát Actavis. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna hefur ekki verið staðfest. Þegar meðferð með Topiramát Actavis er bætt við eða hætt hjá sjúklingum á digoxin meðferð skal gæta þess vel að fylgjast reglulega með digoxinmagni í sermi.

Lyf sem bæla miðtaugakerfið

Ekki hefur verið lagt mat í klínískum rannsóknum, á samhliða notkun Topiramát Actavis og alkóhóls eða annarra lyfja sem bæla miðtaugakerfið. Ekki er mælt með samhliða notkun Topiramát Actavis og alkóhóls eða annarra lyfja sem bæla miðtaugakerfið.

Jóhannesarjurt (Jónsmessurunni, Hypericum perforatum, St. John's wort)

Við samhliða notkun topiramats og Jóhannesarjurtar (Jónsmessurunna, Hypericum perforatum, St. John's wort) er hætta á að fram komi minnkuð plasmabéttni sem leiðir til minni virkni. Engar klínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til að rannsaka þessa hugsanlegu milliverkun.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Í rannsókn á lyfjahvarfamilliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á samhliða notkun á getnaðarvarnarlyfjum til inntöku sem innihéldu 1 mg af noretisteroni auk 35 µg af ethinylestradioli hafði Topiramát Actavis einlyfjameðferð með 50 mg til 200 mg skammta á sólarhring ekki marktæk áhrif á meðaltals útsetningu (AUC) hvorugs virka efnisins í getnaðarvarnartöflum.

Í annarri rannsókn var útsetning fyrir ethinylestradioli þó marktækt minni við skammta topiramats sem námu 200 mg/sólarhring, 400 mg/sólarhring og 800 mg/sólarhring (18%, 21% og 30% fyrir hvern skammt um sig) þegar lyfið var gefið sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með flogaveiki sem notuðu valproínsýru. Í báðum rannsóknunum hafði Topiramát Actavis (50-200 mg/sólarhring hjá heilbrigðum þátttakendum og 200-800 mg/sólarhring hjá sjúklingum með flogaveiki) ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir noretisteroni. Þó að skammtaháð minnkun hafi sést á útsetningu ethinylestradiols í skömmtum á bilinu 200-800 mg/sólarhring (hjá sjúklingum með flogaveiki), var engin marktæk skammtaháð breyting á útsetningu ethinylestradiols við skammta á bilinu 50-200 mg/sólarhring (hjá heilbrigðum þátttakendum). Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt. Hafa skal í huga að virkni getnaðarvarnar getur hugsanlega minnkað og milliblæðingar geta aukist hjá sjúklingum sem nota samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku ásamt Topiramát Actavis. Biðja skal sjúklinga sem taka getnaðarvarnarlyf sem innihalda estrogen um að tilkynna um allar breytingar á tíðablæðingum. Virkni getnaðarvarnar getur verið skert jafnvel þó að ekki sé um milliblæðingar að ræða.

Litium

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum kom fram minnkun (18% hvað varðar AUC) almennrar útsetningar fyrir litiumi við samhliða gjöf topiramats 200 mg/sólarhring. Hjá sjúklingum með geðhvarfasýki komu ekki fram áhrif á lyfjahvörf litiums við meðferð með topiramati í 200 mg/sólarhring skömmtum, hins vegar kom fram aukin almenn útsetning (26% hvað varðar AUC) eftir topiramát skammta sem voru allt að 600 mg/sólarhring. Fylgjast skal með þéttu litiums við samhliða meðferð með topiramati.

Risperidon

Rannsóknir á milliverkunum lyfja með stökum skammi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og endurteknum skömmtum hjá sjúklingum með geðhvarfasýki gáfu svipaðar niðurstöður. Við samhliða gjöf með topiramati í hækkanði skömmtum 100, 250 og 400 mg/sólarhring minnkaði almenn útsetning (16% minnkun AUC við jafnvægi eftir 250 mg/sólarhring skammt og 33% eftir 400 mg/sólarhring skammt) fyrir risperidoni (gefið í skömmtum á bilinu 1 til 6 mg/sólarhring). Hins vegar var ekki tölfræðilega marktækur munur á AUC fyrir virka hlutann í heild milli meðferðar með risperidoni eingöngu og samsettrar meðferðar með topiramati. Smávægilegar breytingar komu fram á lyfjahvörfum heildar virka hlutans (risperidon + 9-hýdroxýrisperidon) og engar breytingar hvað varðar 9-hýdroxýrisperidon. Hvorki urðu marktækar breytingar á útsetningu fyrir heildar virkum hluta risperidons né fyrir topiramati. Þegar topiramati var bætt við meðferð með risperidoni (1-6 mg/sólarhring) var oftár tilkynnt um aukaverkanir heldur en áður en topiramati (250-400 mg/sólarhring) var bætt við (90% og 54%, tilgreint í sömu röð). Þegar topiramati var bætt við risperidon meðferð voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru: svefnhöfgi (27% og 12%), náladofi (22% og 0%) og ógleði (18% og 9%, tilgreint í sömu röð).

Hýdróklórtiazíð (HCTZ)

Í rannsókn á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum voru metin lyfjahvörf HCTZ í jafnvægi (25 mg á 24 klst. fresti) og topiramats (96 mg á 12 klst. fresti) notað eitt sér eða samhliða. Niðurstöður þessara rannsókna sýna að C_{max} fyrir topiramat hækkar um 27% og AUC stækkar um 29% þegar HCTZ er bætt við topiramat. Klínískt mikilvægi þessara breytinga er óþekkt. Þegar HCTZ er bætt við topiramat meðferð getur þurft að breyta skammti topiramats. Samhliða meðferð með topiramati hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf HCTZ við jafnvægi. Klínískar niðurstöður mælinga á rannsóknastofu bentu til lækkaðs kalíumgildis í sermi eftir að topiramat eða HCTZ var gefið og lækkunin var meiri við samhliða notkun HCTZ og topiramats.

Metformin

Í rannsókn á milliverkunum lyfja sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var lagt mat á lyfjahvörf metformins og topiramats í plasma, þegar metformin var notað eitt sér og þegar metformin og topiramat voru notuð samhliða. Niðurstöður þessarar rannsóknar gáfu til kynna að meðaltalsgildi C_{max} fyrir metformin jókst um 18% og meðaltalsgildi $AUC_{0-12 \text{ klst}}$ jókst um 25% en meðaltalsgildi CL/F minnkaði um 20% þegar metformin var notað samhliða topiramati. Topiramat hafði ekki áhrif á t_{max} metformins. Óljóst er hvort áhrif topiramats á lyfjahvörf metformins eru klínískt marktæk. Plasmaúthreinsun topiramats eftir inntöku virðist vera minni þegar lyfið er gefið með metformini. Óljóst er hversu miklar breytingarnar á úthreinsun eru. Óljóst er hvort áhrif metformins á lyfjahvörf topiramats eru klínískt marktæk.

Þegar Topiramat Actavis er bætt við meðferð með metformini eða henni er hætt, skal þess vandlega gætt að haft sé reglulegt eftirlit með því að sykursýkin sé meðhöndluð á fullnægjandi hátt hjá þessum sjúklingum.

Pioglitazon

Í rannsókn á milliverkunum lyfja sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var lagt mat á lyfjahvörf topiramats og pioglitazons, þegar það var notað eitt sér eða þau notuð samhliða. Gildi $AUC_{\tau,ss}$ fyrir pioglitazon lækkaði um 15% en $C_{max,ss}$ breyttist ekki. Þessar niðurstöður voru ekki tölfræðilega marktækar. Auk þess kom fram lækkun á gildi $C_{max,ss}$ um 13% og minnkun á $AUC_{\tau,ss}$ um 16% fyrir virka hýdroxý-umbrotsefnið sem og 60% lækkun á gildi $C_{max,ss}$ og minnkun á $AUC_{\tau,ss}$ fyrir virka keto-umbrotsefnið. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt. Þegar Topiramat Actavis er bætt við meðferð með pioglitazoni eða pioglitazoni bætt við meðferð með Topiramat Actavis, skal þess vandlega gætt að haft sé reglulegt eftirlit með því að sykursýkin sé meðhöndluð á fullnægjandi hátt hjá þessum sjúklingum.

Glyburid

Í rannsókn á milliverkun lyfja sem gerð var hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 var lagt mat á lyfjahvörf glyburids (5 mg/sólarhring), þegar það var notað eitt sér og þegar það var notað með topiramati (150 mg/sólarhring). 25% minnkun varð á AUC₂₄ fyrir glyburid meðan á meðferð með topiramati stóð. Einnig dró úr almennri útsetningu fyrir virku efnunum, 4-*trans*-hydroxy-glyburid (M1) um 13% og 3-*cis*-hydroxyglyburid (M2) um 15%. Lyfjahvörf topiramats við jafnvægi breyttust ekki við samhliða notkun glyburids.

Þegar topiramati er bætt við meðferð með glyburidi eða meðferð með glyburidi bætt við meðferð með topiramati, skal þess vandlega gætt að haft sé reglulegt eftirlit með því að sykursýkin sé meðhöndluð á fullnægjandi hátt hjá þessum sjúklingum.

Aðrar milliverkanir

Lyf sem auka hættu á nýrnasteinavillum

Ef Topiramate Actavis er notað samhliða öðrum lyfjum sem auka hættu á nýrnasteinavillum, getur hættan á nýrnasteinavillum aukist. Forðast skal notkun slíkra lyfja meðan á notkun Topiramate Actavis stendur því slíkt getur leitt til ástands þar sem hætta á nýrnasteinum eykst.

Valproínsýra

Samhliða notkun á topiramati og valproínsýru hefur verið tengd við hækkun ammóníaks í blóði með eða án heilakvilla (encephalopathy) hjá sjúklingum sem þolað hafa notkun hvors lyfs fyrir sig. Í flestum tilvikum hefur dregið úr þessum einkennum þegar notkun annars hvors lyfsins er hætt. Þessi aukaverkun eru ekki vegna lyfjahvarfamilliverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á tengsl hækkunar ammóníaks í blóði við einlyfjameðferð með topiramati eða samhliða meðferð með öðrum flogaveikilyfjum.

Aðrar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum

Gerðar hafa verið klínískar rannsóknir til að meta hugsanlegar lyfjahvarfamilliverkanir milli topiramats og annarra lyfja. Breytingar á C_{max} og AUC vegna milliverkananna eru taldar upp hér að neðan. Dálkur tvö (þéttni samhliða lyfs) lýsir breytingum á þéttni samhliða lyfsins, sem gefið er upp í dálki eitt, þegar topiramati er bætt við. Þriðji dálkurinn (þéttni topiramats) lýsir hvernig samhliða gjöf lyfsins í dálki eitt breytir þéttni topiramats.

**Samantekt á niðurstöðum úr klínískum viðbótarránsóknum á lyfjahvarfa-
milliverkunum.**

Samhliða lyf	Þéttni samhliða lyfs ^a	Þéttni topiramats ^a
Amitriptylin	↔ 20% hækkun á C_{max} og AUC á nortriptylin umbrotsefni	E.r.
Dihydroergotamin (til inntöku og undir húð)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% aukning á AUC á afoxuðu umbrotsefni	E.r.
Propranolol	↔ 17% aukning á C_{max} fyrir 4-OH propranolol (topiramát 50 mg á 12 klst. fresti)	9% og 16% aukning á C_{max} , 9% og 17% aukning á AUC (40 og 80 mg propranolol á 12 klst. fresti, tilgreint í sömu röð)
Sumatriptan (til inntöku og undir húð)	↔	E.r.
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% minnkun á AUC fyrir diltiazem og 18% minnkun á DEA, og ↔ fyrir DEM*	20% aukning á AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16% aukning á AUC (topiramát 50 mg á 12 klst. fresti) ^b	↔

^a % gildi eru breytingar á meðalgildi C_{max} í meðferð eða AUC í einlyfjameðferð

↔ = engin áhrif á C_{max} og AUC ($\leq 15\%$ breyting) fyrir upprunalega efnið

E.r. = Ekki rannsakað

*DEA = des acetyl diltiazem, DEM = N-demethyl diltiazem

^b AUC fyrir flunarizin hækkaði um 14% hjá einstaklingum sem notuðu eingöngu flunarizin. Meiri útsetning getur orsakast af uppsöfnun eftir að jafnvægi hefur náðst.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Topiramát olli vansköpunum í músum, rottum og kaninum. Topiramát fer yfir fylgju í rottum.

Ekki hafa verið gerðar neinar fullnægjandi og vel skipulagðar rannsóknir á topiramati á meðgöngu.

Gögn um skráðar meðgöngur benda til þess að tengsl geti verið á milli notkunar topiramats á meðgöngu og meðfæddrar vansköpunar (t.d. vansköpun á höfuðkúpu og andliti, t.d. klofin vör/holgómur, neðanrás (hypospadias) og afbrigðileiki í ýmsum kerfum líkamans).

Greint hefur verið frá þessu við einlyfjameðferð með topiramati og þar sem topiramát var hluti af samsettri meðferð. Túlka skal þessi gögn með varúð þar sem þörf er á frekari gögnum til að greina aukna hættu á vansköpunum.

Auk þess benda gögn úr þessum skráningum og öðrum rannsóknum til þess að í samanburði við einlyfjameðferð geti verið aukin hættu á vansköpun í tengslum við notkun flogaveikilyfja í samsettri meðferð.

Mælt er með því að konur á barneignaraldri noti fullnægjandi getnaðarvörn.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að topiramát skilst út í mjólk. Útskilnaður topiramats í brjóstamjólk kvenna hefur ekki verið metinn í stýrðum rannsóknum. Takmarkaðar athuganir á sjúklingum benda til þess að topiramát skiljist í miklu magni út í brjóstamjólk. Þar sem mörg lyf skiljast út í brjóstamjólk þarf að meta hvort gera skuli hlé á brjóstagjöf eða hætta/halda sig frá meðferð með topiramati, með hliðsjón af mikilvægi lyfsins fyrir móðurina (sjá kafla 4.4).

Ábending fyrir flogaveiki

Á meðgöngu skal ávísa topiramati eftir að búið er að upplýsa konuna til hlítar um þekktar áhættur ómeðhöndlaðrar flogaveiki á meðgöngunni og um hugsanlega áhættu af lyfinu fyrir fóstrið.

Ábending fyrir fyrirbyggjandi meðferð við mígreni

Hvorki má nota topiramát á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri ef örugg getnaðarvörn er ekki notuð (sjá kafla 4.3 og 4.5 Milliverkanir við getnaðarvarnarlyf til inntöku).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Topiramát hefur áhrif á miðtaugakerfið og getur valdið syfju, sundli eða öðrum svipuðum einkennum. Það getur einnig valdið sjóntruflunum og/eða þokusýn. Þessar aukaverkanir geta hugsanlega valdið hættu hjá sjúklingum við stjórn ökutækja eða notkunar véla, sérstaklega þar til náðst hefur jafnvægi á notkun lyfsins hjá hverjum og einum einstaklingi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggi topiramats er byggt á gagnagrunni yfir klínískar rannsóknir með 4.111 sjúklingum (3.182 sem fengu topiramát og 929 sem fengu lyfleysu) sem tóku þátt í 20 tvíblindum rannsóknum og 2.847 sjúklingum sem tóku þátt í 34 opnum rannsóknum, með topiramát sem viðbótarmeðferð við frumkomnum krampaflogum, hlutflogum, flogum í tengslum við Lennox-Gastaut heilkenni, einlyfjameðferð við flogaveiki sem nýlega hefur verið greind eða sem fyrirbyggjandi meðferð við mígreni. Meirihluti aukaverkana voru vægar eða í meðallagi alvarlegar. Aukaverkanir sem greint var frá í tengslum við klínískar rannsóknir og eftir markaðssetningu (auðkennt “*”) eru flokkaðar eftir tíðni þeirra í klínískum rannsóknum í töflu 1. Tíðniflokkarnir eru eftirfarandi:

Mjög algengar	≥ 1/10
Algengar	≥ 1/100 til < 1/10
Sjaldgæfar	≥ 1/1.000 til < 1/100
Mjög sjaldgæfar	≥ 1/10.000 til < 1/1.000
Tíðni ekki þekkt	ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

Algengustu aukaverkanirnar (þær sem hafa tíðni > 5% og hærrí en fram kemur í rannsóknum með lyfleysu í a.m.k. einni tvíblindri samanburðarrannsókn á topiramati) er m.a: lystarleysi, minnkuð matarlyst, hæg hugsun, þunglyndi, erfiðleikar með tal, svefnleysi, samhæfingarerfiðleikar, skortur á einbeitingu, sundl, tormæli, bragðtruflanir, skert snertiskyn, magnleysi, minnisleysi, augntin, náladofi, svefnhöfgi, skjálfti, tvísýni, þokusjón, niðurgangur, ógleði, þreyta, þíringur og þyngdartap.

Börn

Aukaverkanir sem oftast var greint frá (≥ tvisvar sinnum oftast) meðal barna en fullorðinna í tvíblindri samanburðarrannsókn eru m.a: minnkuð matarlyst, aukin matarlyst, klóríðblóðsýring, kalíumbrestur, óeðlileg hegðun, árásgirni, slen, erfiðleikar við að festa svefn, sjálfsvígshugsanir, einbeitingarskortur, magnleysi, truflun á sólarhringssvefnmynstri, lítil svefngæði, aukin táraseyting, skútahægsláttur, óeðlileg líðan og óeðlilegt göngulag.

Aukaverkanir sem greint var frá hjá börnum en ekki fullorðnum í tvíblindri samanburðarrannsókn voru m.a: eósínfíklafjöld, aukin skynhreyfivirkni, svimi, uppköst, ofurhiti, hiti og námsörðugleikar.

Tafla 1: Aukaverkanir af völdum topiramats

Líffæra-kerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknir	Þyngdartap	Þyngdaraukning*	Kristallar í þvagi, óeðlilegt Tandem göngupróf, fækkun hvítra blóðkorna	Minnkað bítarbónat í blóði	
Hjarta			Hægur hjartsláttur, skútahægsláttur, hjartsláttarónot		
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Hvítkornafæð, blóðflagnafæð, eitlastækkannir, eósínfíklafjöld	Daufkyrningafæð*	
Taugakerfi	Náladofi, svefnhöfði, sundl	Athyglisbrestur, minnisskerðing, minnisleysi, truflanir á vitsmunastarfsemi, skerðing á andlegri getu, skynhreyftruflanir, krampar, samhæfingartruflanir, skjálfti, magnleysi, skert snertiskyn, augntin, bragðskynstruflanir, jafnvægistruflanir, tormæli, starfsriða, hugarró	Meðvitundarskerðing, krampaflog, skert sjónsvið, fjölþætt hlutaflog, taltruflanir, hughreyfiof-virkni, yfirlið, skyntruflanir, slef, svefnsækni, málstól, bergmálstal, hægar hreyfingar, hreyfitruflanir, stöðutengt sundl, lítil svefngæði, sviðatilfinning, skyntap, lyktarskynstruflanir, hnykilsheilkenni (cerebellar syndrome), tilfinningastruflanir, minnkað bragðskyn, hugstól, klaufska, fyrirboðaeinkenni, bragðleysi, rithömlun, máltruflanir, úttaugakvilli, yfirliðstilfinning, truflanir á vöðvaspennu, húðskynstruflanir	Starfsglöp, truflun á sólarhringsvefnumynstri, aukið snertiskyn, minnkun á lyktarskyni, skert lyktarskyn, hreyfiriða, hreyfitregða, engin svörun við áreiti	

Augu	Pokusýn, tvísýni, sjóntruflanir	Minnkuð sjónskerpa, blinduflekkur, nærsýni*, óeðlileg tilfinning í auga*, augnþurrkur, ljósfælni, vöðvakippir í augnloki, aukin táramyndun, blossasýn, útvíkkuð sjáöldur, ellifjarsýni	Blinda á öðru auga, tíma- bundin blinda, gláka, sjónstillingar- truflanir, breytt fjarlægðarskyn, sindrandi blinduflekkur, bjúgur á augnloki*, náttblinda, sjóndepra	Þrönghornsgláka*, sjúkdómur í sjónudíl*, truflanir á augnhreyfing- um*
Eyru og völundar- hús	Svimi, eyrnasuð, eyrnaverkur	Heyrnarleysi, heyrnarleysi á öðru eyra, skyntauga- heyrnarleysi, ópægindi í eyrum, heyrnarskerðing		
Öndunar- færi, brjósthol og miðmæti	Mæði, blóðnasir, nefstífla, nefrennsli	Áreynslumæði, aukin slímmyndun í nefholum, raddtruflun		
Meltingar- færi	Ógleði, niðurgangur	Uppköst, hægðatregða, verkir í efri hluta kviðar, meltingartruflun, kviðverkir, munnþurrkur, maga- ópægindi, náladofi í munni, magabólga, ópægindi í kvið	Brisbólga, vindgangur, bakflæðis- sjúkdómur, verkir í neðri hluta kviðar, skert snertiskyn í munni, tannholds- blæðingar, þaninn kviður, uppmagáls- ópægindi, eymsli í kvið, aukið munnvatns- rennsli, verkur í munni, andremma, tungusviði	
Nýru og þvagfæri	Nýrnasteina- kvillar, tíð þvaglát, ópægindi við þvaglát	Þvagfærasteinar, þvagleki, blóð í þvagi, lausheldni, bráð þvaglát, nýrnakveisa, verkur í nýrum	Steinn í þvagleiðara, nýrnápípla- blóðsýring*	

Húð og undirhúð		Hárlos, útbrot, kláði	Engin svitamyndun, skert snertiskyn í andliti, ofsakláði, roðapöt, almennur kláði, blettaútbrot, litabreytingar í húð, ofnæmishúðbólga, þroti í andliti	Stevens-Johnson heilkenni*, regnbogaroði*, óvenjuleg lykt af húð, bjúgur umhverfis augu*, staðbundinn ofsakláði	Drep í húðþekju*
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, vöðvakippir, vöðvamáttleysi, stoðkerfisverkir í brjóstakassa	Þroti í liðum*, stífleiki í stoðkerfi, verkur í síðu, vöðvapreyta	Óþægindi í útlimum*	
Efnaskipti og næring		Lystarleysi, minnkuð matarlyst	Efnaskiptablóðsýring, blóðkalíumlækkun, aukin matarlyst, þrálátur þorsti	Klóríðblóðsýring	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoks-bólga*				
Æðar			Lágþrýstingur, stöðubundinn lágþrýstingur, andlitsroði, hitakóf	Raynaud's sjúkdómur	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Hiti, þróttleysi, þíringur, óeðlilegt göngulag, óeðlileg líðan, lasleiki	Ofurhiti, þorsti, influensulík einkenni*, seinlæti, kuldi á útlimum, ölvunartilfinning, taugaspenna	Bjúgur í andliti, kalkútfellingar	
Félagslegar aðstæður			Námserfiðleikar		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi			Ofnæmisbjúgur*, bjúgur í augnslímhúð*

Æxlunar-
færi og
brjóst

Ristruflanir,
getuleysi

Geðræn
vandamál

Þunglyndi

Hæg hugsun,
svefnleysi,
erfiðleikar
með tal, kvíði,
rugl,
vistarfiring,
árásarhneigð,
skapbreyting-
ar, uppnám,
skapsveiflur,
depurð, reiði,
óeðlileg
hegðun

Sjálfsvígs-
hugsanir,
sjálfsvígstilraunir,
ofskynjanir,
geðrofseinkenni,
ofheyrnir,
ofsjónir,
sinnuleysi,
stirðleiki í tali,
svefntruflanir,
tilfinningalegt
ójafnvægi,
minnkuð
kynhvöt,
eirðarleysi,
grátur, stam,
alsæla,
ofsóknaræði,
þrálæti, ofsakvíði,
táraflóð,
lestrarerfiðleikar,
erfiðleikar við að
festa svefn,
tilfinningadoði,
óeðlilegar
hugsanir, skortur
á kynhvöt,
áhugaleysi,
svefnleysi (vakna
upp á nóttunni),
athyglisbrestur,
vaknað snemma
að morgni,
ofsahræðsla,
geðhæð

Oflæti, skortur á
fullnægingu,
kvíðaröskun,
truflanir á
kynörvun,
örvænting*,
óeðlileg
fullnæging,
vægt oflæti,
minnkuð
skynjun
fullnægingar

* skilgreint sem aukaverkun vegna tilkynninga um aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins. Tíðni þeirra var reiknuð út frá gögnum úr klínískum rannsóknum.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Tilkynnt hefur verið um ofskömmtnun topiramats. Einkenni voru m.a. flog, syfja, taltruflanir, þokusýn, tvísýni, skert andleg geta (impaired mentation), magnleysi, óeðlileg samhæfing hreyfinga, hugstol, lágþrýstingur, kviðverkir, æsingur, sundl og þunglyndi. Klínískar afleiðingar voru sjaldan alvarlegar, en greint hefur verið frá dauðsföllum eftir ofskömmtnun með mörgum lyfjum í einu þar á meðal topiramati.

Ofskömmtnun topiramats getur leitt til alvarlegrar efnaskiptablóðsýringar (sjá kafla 4.4).

Meðferð

Við bráða ofskömmun með topiramati, ef skammt er um liðið frá inntöku, skal tafarlaust tæma magann með magaskolun eða með því að framkalla uppköst. Sýnt hefur verið fram á að lyfjakol aðsoga topiramat *in vitro*. Veita skal viðeigandi stuðningsmeðferð og gefa á sjúklingnum nægan vökva. Sýnt hefur verið að blóðskilun er árangursrík leið til að hreinsa topiramat úr líkamanum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur flogaveikilyf, lyf við mígreni, ATC flokkur: N03AX11.

Topiramat flokkast sem súlfamat-útskipt einsykra. Ekki er vitað nákvæmlega hvernig topiramat virkar gegn flogum og sem fyrirbyggjandi lyf við mígreni. Raflífeðlisfræðilegar og lífefnafræðilegar rannsóknir á ræktuðum taugafrumum hafa sýnt þrjá eiginleika topiramats sem geta stuðlað að verkun gegn flogaveiki.

Topiramat hamlaði síendurtekinni hrifspennu af völdum viðvarandi afskautunar taugafruma, en hömlunin var háð tíma sem bendir til þess að hún sé háð stöðu natríumgangnanna (state-dependent). Topiramat jók tíðni virkjunar $GABA_A$ viðtaka af völdum γ -amínóbútýrats (GABA), og jók getu GABA til að koma af stað klóríðjónaflæði inn í taugafrumur, sem bendir til þess að topiramat efli virkni þessa hamlandi taugaboðefnis.

Flumazenil, sem er benzodiazepinblokki, blokkaði ekki þessi áhrif og topiramat lengdi ekki þann tíma sem göngin voru opin, sem greinir topiramat frá barítúrötum sem hafa mótandi áhrif á $GABA_A$ viðtaka.

Þar sem verkun topiramats gegn flogaveiki er verulega frábrugðin verkun benzodiazepina, gæti það haft mótandi áhrif á undirflokk benzodiazepin-ónæmra $GABA_A$ viðtaka. Topiramat blokkaði getu kainats til þess að virkja kainat/AMPA (α -amínó-3-hýdroxý-5-metýlísoxazol-4-própiónsýru) undirflokk örvasandi amínósýru (glutamat) viðtaka, en hafði engin sýnileg áhrif á virkni N-metýl-D-aspartats (NMDA) á undirflokk NMDA viðtaka. Þessi áhrif topiramats voru þéttniháð á bilinu 1 μ M til 200 μ M og greindist lágmarksvirkni við 1 μ M til 10 μ M.

Auk þess hefur topiramat hamlandi áhrif á sum ísóensím kolefnisanhýdrasa. Þessi lyfjafræðilegu áhrif eru mun vægari en áhrif acetazolamids, þekkt kolefnisanhýdrasahemils og eru ekki talin vera mikilvægur þáttur í verkun topiramats gegn flogaveiki.

Í dýrarrannsóknum hefur topiramat krampastillandi áhrif hjá rottum og músum í prófum sem framkalla krampa með hámarksraflosti (maximal electroshock seizure (MES) tests) og er virkt í nagdýralíkönum af flogaveiki, sem taka m.a. til þankrampa (tonic seizures) og floga sem líkjast störuflögum hjá rottum með sjálfsprottna flogaveiki (spontaneous epileptic rat (SER)) og krampafloga (tonic and clonic) sem framkölluð eru hjá rottum með örvun möndlungs (amygdala) eða með blóðþurrð í heila. Topiramat hefur aðeins væga krampastillandi verkun á rykkjakrampa (clonic) sem innleidd eru með $GABA_A$ viðtakablokkanum, pentýlentetrazóli.

Rannsóknir á músum sem fá topiramat samhliða carbamazepini eða fenobarbitali sýndu samverkandi krampastillandi verkun, en samsetning með fenytoini sýndi samanlagða krampastillandi verkun. Í samanburðarrannsóknum á viðbótarmeðferð var ekki sýnt fram á neina fylgni milli lágstyrks topiramats í plasma og klínískrar verkunar þess. Engin gögn liggja fyrir sem benda til þolmyndunar hjá mönnum.

5.2 Lyfjahvörf

Filmuhúðuð tafla og hart hylki eru líffræðilega jafngild.

Þegar lyfjahvörf topiramats eru borin saman við önnur flogaveikilyf er helmingunartími þess í plasma langur, lyfjahvörfin eru línuleg, úthreinsun verður aðallega um nýru, próteinbinding er hverfandi og virk umbrotsefni af klínískri þýðingu eru ekki til staðar.

Topiramát er ekki öflugur örvi lyfjaumbrotsensíma, það má gefa án tillits til máltíða og reglulegt eftirlit með plasmabéttni topiramats er ekki nauðsynlegt. Í klínískum rannsóknum voru engin samræmd tengsl milli plasmabéttni og verkunar eða aukaverkana.

Frásog

Topiramát frásogast hratt og vel. Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum voru gefin 100 mg af topiramati til inntöku, náðist hámarksplasmabéttni (C_{max}), að meðaltali 1,5 µg/ml, innan 2 til 3 klst. (T_{max}).

Samkvæmt endurheimt geislavirkni í þvagi er meðalfrásog 100 mg skammts til inntöku af ^{14}C -topiramati a.m.k. 81%. Matur hafði engin klínískt marktæk áhrif á aðgengi topiramats.

Dreifing

Yfirleitt eru 13 til 17% topiramats próteinbundin í plasma. Á rauðum blóðkornum hefur greinst bindiset fyrir topiramát, sem bindur aðeins lítið af lyfi og er mettanlegt við plasmabéttni sem er hærri en 4 µg/ml. Dreifingarrúmmál var í öfugu hlutfalli við skammtinn. Sýnilegt dreifingarrúmmál var að meðaltali 0,80 til 0,55 l/kg eftir einn skammt á bilinu 100 til 1200 mg. Mismunur var á dreifingarrúmmáli á milli kynja, en gildin hjá konum voru u.þ.b. 50% lægri en hjá körlum. Þetta var talið vera vegna herra hlutfalls líkamsfitu hjá kvensjúklingum og hefur enga klíníska þýðingu.

Umbrot

Umbrot topiramats eru ekki ítarlegt (~20%) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Það umbrotnar allt að 50% hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð gegn flogaveiki með þekktum örvum lyfjaumbrotsensíma. Sex umbrotsefni sem myndast með hýdroxýleringu, hýdrólýsu og glúkúróníðtengingu, hafa verið einangruð og greind, og hafa fundist í plasma, þvagi og saur hjá mönnum. Hvert umbrotsefni gefur innan við 3% af heildargeislavirkni útskilnaðar eftir inntöku ^{14}C -topiramats. Tvö umbrotsefni sem héldu byggingu topiramats að mestu leyti, voru prófuð og í ljós kom að þau höfðu litla eða enga krampastillandi verkun.

Brotthvarf

Hjá mönnum verður brotthvarf óbreytt topiramats og umbrotsefna þess aðallega um nýru (að minnsta kosti 81% af skammtinum). Um það bil 66% af skammti ^{14}C -topiramats útskildist óbreytt í þvagi innan fjögurra daga. Eftir inntöku 50 mg og 100 mg af topiramati tvisvar á sólarhring var nýrnaúthreinsun að meðaltali u.þ.b. 18 ml/mín. og 17 ml/mín., í hvoru tilviki fyrir sig. Ýmislegt bendir til þess að topiramát enduruppsogist í nýrnáplum. Rannsóknir á rottum, þar sem topiramát var gefið samhliða probenicidi og marktæk aukning varð á nýrnaúthreinsun topiramats, styðja þetta. Að öllu jöfnu er úthreinsun úr plasma u.þ.b. 20 til 30 ml/mín. hjá mönnum eftir inntöku.

Plasmabéttni topiramats breytist lítið milli einstaklinga og því er hægt að segja fyrir um lyfjahvörf þess. Lyfjahvörf topiramats eru línuleg og úthreinsun úr plasma er stöðug. AUC eykst í réttu hlutfalli við skammt eftir einn stakan skammt til inntöku á bilinu 100 til 400 mg hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi getur tekið 4 til 8 daga fyrir plasmabéttni að ná jafnvægi. Eftir inntöku endurtekinna 100 mg skammta tvisvar á sólarhring hjá heilbrigðum einstaklingum var C_{max} að meðaltali 6,76 µg/ml. Eftir inntöku endurtekinna 50 mg og 100 mg skammta af topiramati tvisvar á sólarhring var helmingunartími í plasma að meðaltali um 21 klukkustund.

Eftir inntöku endurtekinna skammta af topiramati, 100 til 400 mg tvisvar á sólarhring samhliða fenytoini eða carbamazepini er aukning á plasmabéttni topiramats í réttu hlutfalli við skammta.

Úthreinsun topiramats úr plasma sem og nýrnaúthreinsun er minnkuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($CL_{CR} \leq 60$ ml/mín.) og úthreinsun úr plasma er minnkuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Því má gera ráð fyrir að plasmabéttni topiramats við jafnvægi eftir tiltekinn skammt, sé hærri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en þeim sem hafa eðlilega nýrnastarfsemi. Fjarlægja má topiramat á árangursríkan hátt með blóðskilun.

Úthreinsun topiramats úr plasma er minnkuð hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarárfsemi.

Úthreinsun topiramats er óbreytt hjá öldruðum þegar ekki er um undirliggjandi nýrnasjúkdóm að ræða.

Börn (lyfjahlörf, upp að 12 ára aldri)

Lyfjahlörf topiramats hjá börnum eru línuleg eins og hjá fullorðnum sem eru á viðbótarmeðferð, úthreinsun er óháð skömmtum og plasmabéttni við jafnvægi hækkar í réttu hlutfalli við skammtinn. Hjá börnum er úthreinsun hins vegar meiri og helmingunartími styttri. Því getur plasmabéttni topiramats fyrir sama skammt í mg/kg verið lægri hjá börnum en fullorðnum. Eins og hjá fullorðnum valda flogaveikilyf sem örva lifrarárfsemi lægri plasmabéttni við jafnvægi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum frjósemisránsóknum komu ekki fram nein áhrif á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum sem fengu skammta allt að 100 mg/kg/sólarhring, þrátt fyrir eitruverkanir á móður og föður við jafnlitla skammta og 8 mg/kg/sólarhring.

Í forklínískum ránsóknum hefur verið sýnt fram á að topiramat hafi vanskapandi áhrif í þeim dýrategundum sem voru ránsakaðar (mýs, rottur og kanínur). Hjá músum minnkaði fósturþyngd og beingerving beinagrindar við 500 mg/kg/sólarhring samfara eitruverkunum á móður. Heildarfjöldi vanskapana á fósturum í músum jókst hjá öllum lyfjameðhöndluðum hópum (20, 100 og 500 mg/kg/sólarhring).

Hjá rottum komu fram skammtaháðar eitruverkanir á móður og fósturvísi/fóstur (minnkuð fósturþyngd og/eða beingerving beinagrindar) við svo lága skammta sem 20 mg/kg/sólarhring, með vanskapandi áhrifum (gallar á útlimum og fingrum/tám) við 400 mg/kg/sólarhring og hærri skammta. Hjá kanínum komu fram skammtaháðar eitruverkanir á móður við svo litla skammta sem 10 mg/kg/sólarhring, með eitruverkunum á fósturvísi/fóstur (aukin dauðsföll) við svo litla skammta sem 35 mg/kg/sólarhring og með vanskapandi áhrifum (vansköpun á rifbeinum og hrygg) við 120 mg/kg/sólarhring.

Vanskapandi áhrifin sem sáust í rottum og kanínum voru svipuð og þau sem hafa sést með kolefnisanhýdrasahemlum, sem ekki hafa verið tengdir við vanskapanir hjá mönnum. Einnig var sýnt fram á áhrif á vöxt hvað varðar minni þyngd við fæðingu og á meðan ungarnir eru á spena hjá kvenkyns rottum sem voru meðhöndlaðar með 20 eða 100 mg/kg/sólarhring á meðgöngu og við mjólkurgjöf. Topiramat fer yfir fylgju í rottum.

Hjá ungum rottum komu fram eitruverkanir svipaðar og hjá fullorðnum dýrum (minni fæðuinntaka með minni þyngdaraukningu, ofvöxtur lifrarárfumna í lifrarmiðju) við daglega gjöf topiramats til inntöku með allt að 300 mg/kg/sólarhring skömmtum á þroskatímabili sem samsvarar ungbörnum, börnum og unglíngum hjá mönnum. Ekki komu fram nein áhrif sem máli skipta á vöxt langra beina (sköflungs) eða steinefnabéttni beina (í lærlegg), á þroska á tímabilinu sem ungar eru á spena (pweaning) og þroska æxlunarfæra, þroska taugakerfis (m.a. mat á minni og getu til að læra), við mökun og á frjósemi eða legskurðarbreytur (hysterotomy parameters).

Í samstæðu af *in vitro* og *in vivo* greiningum á stökkbreytingum var ekki sýnt fram á að topiramat gæti haft eitruverkanir á erfðæfni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Mannítól (E421)
Forhleypt sterkja (maís)
Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Húð, 25 mg húðuð tafla:

Hvít opadry II 85F18422:
Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Macrógól 3350
Talkúm

Húð, 50 mg húðuð tafla:

Gult opadry II 85G32312:
Pólývínýlalkóhól
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Macrógól 3350
Lesítín (Soja) (E322)
Gult járnnoxíð (E172)

Húð, 100 mg húðuð tafla:

Gult opadry II 85G32313:
Pólývínýlalkóhól
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Macrógól 3350
Gult járnnoxíð (E172)
Lesítín (Soja) (E322)

Húð, 200 mg húðuð tafla:

Bleikt opadry II 85G34776:
Pólývínýlalkóhól
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Macrógól 3350
Lesítín (Soja) (E322)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál þynnur og HDPE töfluglös sem innihalda 7, 10, 14, 20, 56 og 60 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Topiramát Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur:	IS/1/09/069/01
Topiramát Actavis 50 mg filmuhúðaðar töflur:	IS/1/09/069/02
Topiramát Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur:	IS/1/09/069/03
Topiramát Actavis 200 mg filmuhúðaðar töflur:	IS/1/09/069/04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 11. febrúar 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. mars 2010.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.