

**Topimax 25 mg, 100 mg, och 200 mg filmdragerade tabletter**  
**Topimax 15 mg, 25 mg och 50 mg hårda kapslar**

**OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN**

## **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning**

### **VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst**

Epilepsi är en hjärnsjukdom som leder till upprepade anfall med tiden. Världshälsoorganisationen (WHO) uppskattar att 50 miljoner människor har epilepsi och en majoritet av dessa (nästan 80 %) bor i utvecklingsländer. Uppskattade nya fall av epilepsi i utvecklingsländer kan vara dubbelt så stort som i utvecklade länder. Epilepsi kan förekomma hos barn, men i utvecklade länder är det i allmänhet vanligare hos vuxna över 50 år. Sjukdomen är lika vanlig hos män/pojkar som hos kvinnor/flickor. Epilepsi behandlas vanligtvis med antiepileptiska läkemedel, som även kallas antikonvulsiva medel. Även om läkemedel är den primära behandlingen är ketogen (mycket fett, lite kolhydrater) diet, operation och stimulering av vagusnerven (den tionde hjärnnerven) andra sätt att vårda epilepsi.

Migrän drabbar människor i alla åldrar. Före puberteten är migrän vanligare bland pojkar än bland flickor, men hos vuxna är det vanligare bland kvinnor än bland män. Migrän är en vanlig sjukdom. I Europa drabbar migrän ungefär 16 % av befolkningen i något skede av livet. Det finns inget botemedel mot migrän, men behandling för att lindra smärta och förhindra migrän finns.

Både epilepsi och migrän kan höra till andra sjukdomar, såsom psykiska sjukdomar och slaganfall, vilket leder till högre dödlighet än vanligt.

### **VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan**

#### **Epilepsi**

Den gyllene regeln är att använda bara ett antiepileptiskt läkemedel. TOPIMAX används som monoterapi för behandling av anfall hos vuxna och barn över 6 år. Fördelen med TOPIMAX som monoterapi bevisades i kliniska prövningar genom att jämföra en lägre dos TOPIMAX med en högre dos TOPIMAX. En prövning jämförde också TOPIMAX med de antiepileptiska läkemedlen karbamazepin och valproat. I dessa prövningar gavs TOPIMAX till 410 vuxna och 140 barn och tonåringar (i åldern 10-16 år). Fördelarna för en del patienter innefattade längre perioder utan anfall eller färre anfall.

När bara ett läkemedel inte är tillräckligt för att kontrollera epilepsin kan två eller flera antiepileptiska läkemedel användas. I prövningarna som beskrivs nedan fick patienterna använda högst två andra antiepileptiska läkemedel utöver TOPIMAX eller placebo. Dessa patienter hade partiella anfall, primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall eller Lennox-Gastauts syndrom.

- Hos vuxna bevisades fördelen med TOPIMAX i prövningar med 791 patienter som fick TOPIMAX och 382 patienter som fick placebo.
- Hos barn och tonåringar (i åldern 2-16 år) bevisades fördelen med TOPIMAX i prövningar med 104 patienter som fick TOPIMAX och 102 patienter som fick placebo.

Minskningen i antalet anfall var i allmänhet större hos de patienter som fick TOPIMAX jämfört med de som fick placebo.

#### **Migrän**

Betablockerare eller antiepileptiska läkemedel ordinerar ofta för att förhindra migränhuvudvärk. Fördelen med TOPIMAX som migränprofylax stöddes i prövningar som jämförde olika doser av TOPIMAX med placebo eller med en betablockerare som kallas propranolol. I dessa prövningar gavs TOPIMAX till 1 102 vuxna och placebo till 436 vuxna. Till fördelarna med behandlingen hörde minskning i hur ofta

migränhuvudvärk uppstod. Denna fördel var i allmänhet bättre med TOPIMAX än med placebo. Fördelen var lika mellan TOPIMAX och propranolol.

### VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Fördelen med TOPIMAX har studerats hos personer av olika ras/etnicitet och ålder. Inga data visar att fördelen skulle skilja sig mellan någon av delgrupperna.

Det finns begränsat med information över användningen av TOPIMAX hos patienter med njursvikt. I denna patientgrupp kan en lägre dos TOPIMAX maximera fördelarna samtidigt som biverkningarna minimeras.

### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

#### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Njurstenar ( <i>nefrolitiasis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Njurstenar och frekvent eller smärtsam urinering är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).</li> <li>Blod i urinen, urininkontinens (brist på kontroll), brådskande önskan att urinera och smärta i sidan eller njursmärta är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).</li> </ul>	Att dricka mycket vätska under dagen kan minska förekomsten av njursten medan man använder TOPIMAX.
Problem med synen och glaukom ( <i>akut myopi och sekundärt slutenvinkelglaukom</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Synstörningar, såsom dubbelseende, dimsyn, försämrad synskärpa och svårighet att fokusera är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).</li> <li>Glaukom, d.v.s. en blockering av vätska i ögat som orsakar smärta, försämrad synskärpa eller ökat tryck i ögat är sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).</li> </ul>	Patienter med ögonproblem (särskilt glaukom) ska tala med läkare eller apotekspersonal innan de tar TOPIMAX.
Ökad surhetsgrad i blodet ( <i>metabolisk acidosis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ökad surhetsgrad i blodet (kan orsaka andningssvårigheter inklusive andnöd samt aptitlöshet, illamående, kräkningar, överdriven trötthet och snabba eller ojämna hjärtslag) är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).</li> <li>Denna effekt kan vara svårare hos barn än hos vuxna.</li> </ul>	Patienter som tidigare har haft avvikelser i blod eller kroppsvätskor (metabolisk acidosis) ska tala med läkare eller apotekspersonal innan de tar TOPIMAX. Om metabolisk acidosis uppstår eller framhärdar kan läkaren överväga att minska dosen eller avsluta behandlingen med TOPIMAX.
Humörförändringar och depression ( <i>Humörförändringar</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depression (ny eller förvärrad) är mycket vanligt (kan</li> </ul>	Läkare, patienter och vårdgivare ska vara medvetna om dessa

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
<i>och depression)</i>	<p>förekomma hos fler än 1 av 10 användare).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ångest, irritation, humörförändringar, förvirring och desorientering är vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).</li> <li>• Känsla av upprymdhet är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).</li> <li>• Onormal känsla av upprymdhet är sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).</li> </ul>	risker och speciellt övervaka effekter hos patienter som tidigare har haft svåra psykiska störningar.
Själv mord och självmordstankar ( <i>Själv mord/suicid tankar</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Själv mordstankar och självmordsförsök är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).</li> </ul>	Läkare, patienter och vårdgivare ska vara medvetna om dessa risker och speciellt övervaka effekter hos patienter som tidigare har haft svåra psykiska störningar. Patienter eller deras vårdgivare ska genast uppsöka läkare om patienten har tankar på att skada sig själv eller begå självmord.
Medfödda missbildningar ( <i>Svåra medfödda missbildningar</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Data från register (inte kliniska provningar) indikerar att gravida kvinnor som använder TOPIMAX har en ökad risk för att få spädbarn med medfödda missbildningar (t.ex. läppspalt). Ett register visade en cirka tre gånger högre risk för mödrar som använde TOPIMAX som monoterapi jämfört med mödrar som inte använde antiepileptiska läkemedel.</li> <li>• Data från register visar att risken för medfödda missbildningar är större om man använder flera antiepileptiska läkemedel jämfört med om man använder bara ett.</li> </ul>	Kvinnor ska inte ta TOPIMAX förebyggande mot migrän om de är gravida eller kan bli gravida (förutom om de använder någon effektiv preventivmetod). För kvinnor som har epilepsi ska risker och fördelar med TOPIMAX beaktas under graviditet.
Sänkt kroppstemperatur vid användning av både TOPIMAX och valproinsyra ( <i>Hypotermi vid samtidig användning av valproinsyra</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Denna risk identifierades inte från kliniska provningar utan från faktisk användning (händelser som patienter, patienternas vårdgivare, sjukvårdsproducenter eller andra rapporterat till innehavaren av godkännande för försäljning eller till nationella</li> </ul>	Läkaren kan överväga att avsluta behandlingen med den ena eller båda läkemedlen hos patienter som får hypotermi.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>läkemedelsmyndigheter; eller händelser som rapporterats i medicinsk litteratur).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data visar att denna kombination av läkemedel kan leda till hypotermi (en oavsiktlig sänkning av den inre kroppstemperaturen till &lt;math&gt;&lt;35\text{ }^\circ\text{C}&lt;/math&gt;), vilket kan följas av symtom såsom letargi eller förvirring.</li> </ul>	
Minskad eller förlorad förmåga att svettas ( <i>Oligohidros</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minskad eller förlorad förmåga att svettas är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).</li> <li>• Denna effekt kan vara svårare hos barn än hos vuxna.</li> </ul>	Patienten ska dricka mycket vätska när han/hon tar TOPIMAX. Det är särskilt viktigt med vätska före och under aktiviteter där man svettas, såsom motion eller vid varmt väder.
Höga nivåer av ammoniak i blodet, vilket kan förekomma då TOPIMAX används tillsammans med valproinsyra och kan ge upphov till hjärnfunktionsrubbningsar ( <i>Hyperammonemi med eller utan encefalopati med eller utan samtidig valproinsyra</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En del patienter kan ha höga nivåer av ammoniak i blodet utan några därtill relaterade symtom.</li> <li>• En del patienter med höga nivåer av ammoniak i blodet kan ha symtom på hjärnfunktionsrubbningsar såsom förändringar i medvetandegrad, oförmåga att tänka eller letargi.</li> <li>• Minskad medvetandegrad är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).</li> <li>• Förvirringstillstånd, desorientering och letargi är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).</li> </ul>	Om symtom uppkommer kan läkaren beordra blodprov för att kontrollera nivåerna av ammoniak samt överväga att avsluta behandlingen med den ena eller båda läkemedlen.
Förlust av en del av synfältet ( <i>Synfältsdefekter</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förlust av en del av synfältet är mindre vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).</li> <li>• Ensidig blindhet, tillfällig blindhet och nattblindhet är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).</li> <li>• Makulopati kan förekomma. Det är en sjukdom i gula fläcken (makulan), den lilla fläcken på näthinnan där synen är skarpast. Frekvensen av makulopati kan inte beräknas från tillgängliga data.</li> </ul>	Patienter som märker en förändring eller försämring av synen ska ringa till sin läkare. Läkaren kan överväga att avsluta behandlingen med TOPIMAX hos patienter som utvecklar dessa symtom.
Långsammare avlägsnande av	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter vars njurar fungerar</li> </ul>	Läkaren kan ordinera en lägre

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
TOPIMAX från blodet hos patienter med njursjukdomar ( <i>Förminskad clearance vid nedsatt njurfunktion</i> )	normalt kan behöva 4-8 dagar för att uppnå stabila blodnivåer av TOPIMAX. Patienter med njursjukdomar kan behöva 10-15 dagar för att uppnå stabila blodnivåer av TOPIMAX.	dos TOPIMAX än vanligt till patienter med njursjukdomar och läkaren kan höja dosen TOPIMAX långsammare än normalt.
Långsammare avlägsnande av TOPIMAX från blodet hos patienter med leversjukdomar ( <i>Förminskad clearance vid nedsatt leverfunktion</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Om en patient med en lever som fungerar normalt och en patient med leversjukdom får samma dos TOPIMAX stannar TOPIMAX en längre tid i blodet hos patienten med leversjukdom.</li> </ul>	Läkaren kan ge en lägre dos TOPIMAX än vanligt till patienter med leversjukdom och läkaren kan höja dosen TOPIMAX långsammare än normalt.

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
Spädbarn med låg födelsevikt ( <i>Låg födelsevikt</i> )	Det Nordamerikanska registret över antiepileptiska läkemedel under graviditet (The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry) rapporterade att spädbarn med låg födelsevikt (< 2500 gram) var vanligare hos mödrar som använde TOPIMAX under deras graviditeter jämfört med mödrar i en referensgrupp. Risken har inte bekräftats i kontrollerade kliniska prövningar.

### Information som saknas

Risk	Vad är känt
Användning av TOPIMAX mot kramper hos spädbarn yngre än 30 dagar ( <i>Användning av TOPIMAX för behandling av kramper hos nyfödda spädbarn</i> )	Användning av TOPIMAX för spädbarn under 30 dagar har inte studerats i kontrollerade kliniska prövningar. I Europeiska unionen är TOPIMAX godkänt för behandling av kramper hos över 2-åringar i kombination med andra läkemedel och för över 6-åringar som monoterapi.
Exponering av TOPIMAX för spädbarn via bröstmjölken ( <i>Exponering av TOPIMAX för spädbarn via bröstmjölken</i> )	Användning av TOPIMAX under amning har inte studerats i kontrollerade kliniska prövningar. Begränsade observationer antyder omfattande utsöndring av topiramat i bröstmjolk. Genom att beakta hur viktigt läkemedlet är för modern måste läkare och mödrar bestämma huruvida amningen skjuts upp eller man avstår från/upphör med behandling med TOPIMAX
Sambandet mellan ökad surhetsgrad i blodet och njurstenar, bensammansättning och hämrad tillväxt vid långtidsbehandling av barn ( <i>Sambandet mellan metabolisk acidosis och njursten, avvikelser i benmineraltäthet och hämrad tillväxt vid långtidsbehandling av pediatrika patienter</i> )	Forskning har visat att ökad surhetsgrad i blodet ökar risken för njursten och förändringar i benbyggnad och kan hämma tillväxthastigheten hos barn. Effekten av TOPIMAX på bensammansättningen har inte undersökts i kontrollerade kliniska prövningar. Läkare kan beordra blodprov för patienter som tar TOPIMAX och eventuellt justera dosen därefter.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för TOPIMAX kan hittas på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

En ytterligare riskminimeringsåtgärd för TOPIMAX är ett informationsblad som skickades till sjukvårdsproducenterna i USA under det första kvartalet av 2014. Ett liknande informationsblad planeras att skickas också utanför USA efter godkännande från lokala myndigheter. I informationsbladet finns information till sjukvårdsproducenterna om synfältsdefekter som tidigare identifierats som biverkningar av TOPIMAX och nu även har varningar och försiktighetsåtgärder.

### VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

#### Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
Prövning TOPMATEPY 4067 "En randomiserad, med aktiv substans kontrollerad, öppen, prövning med flexibel dos för att bedöma säkerheten och toleransen av topiramid som monoterapi jämfört med levetiracetam som monoterapi hos pediatrika patienter med ny eller nyligen uppkommen epilepsi"	Denna prövning kommer att undersöka sambandet mellan ökad surhetsgrad i blodet och njursten, bensammansättning och hämmad tillväxt hos barn och ungdomar i åldern 2 till 15 år som behandlas med TOPIMAX.	Planeras	2018 (planerad)

#### Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Prövningen ovan är inte ett villkor för godkännande av försäljning.

### VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.0	18.10.2007	<b>Viktiga identifierade risker</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Njursten</li><li>Akut närsynthet och sekundärt slutenvinkelglaukom</li><li>Metabolisk acidosis</li><li>Humörförändringar och depression</li><li>Självmondsbenägenhet</li></ul> <b>Viktiga eventuella risker</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Inga</li></ul> <b>Information som saknas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Användning hos pediatrika patienter &lt;2 år</li></ul>	Företagets dokumentnummer: EDMS-ERI-2656061:2.0
2.0	18.8.2008	<b>Viktiga identifierade risker</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Njursten</li><li>Akut närsynthet och sekundärt slutenvinkelglaukom</li></ul>	Företagets dokumentnummer: EDMS-DEC-2663980:2.0

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolisk acidosis</li> <li>• Humörförändringar och depression</li> <li>• Självmondsbenägenhet</li> </ul> <p><b>Viktiga eventuella risker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Användning under graviditet/amning (tillagt sedan senaste EU-RMP version)</li> </ul> <p><b>Information som saknas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingen ("användning hos pediatrika patienter under 2 år" avlägsnat sedan senaste EU-RMP version)</li> </ul>	
3.0/3.02	5.3.2012	<p><b>Viktiga identifierade risker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Njursten</li> <li>• Akut närsynthet och sekundärt slutenvinkelglaukom</li> <li>• Metabolisk acidosis</li> <li>• Humörförändringar och depression</li> <li>• Självmond/självmondstankar</li> <li>• Svåra medfödda missbildningar vid användning under graviditet (upptrappat från tidigare "Eventuell risk" i senaste EU-RMP versionen)</li> <li>• Hypotermi vid samtidig användning av valproinsyra (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li> <li>• Oligohydros (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li> <li>• Hyperammonemi med eller utan encefalopati med eller utan samtidig valproinsyra (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li> </ul> <p><b>Viktiga eventuella risker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inga</li> </ul> <p><b>Information som saknas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingen</li> </ul>	Företagets dokumentnummer: EDMS-DEC-2663980:3.0 (publicerad version): EDMS-ERI[DEC]-2663937 (kombinerat dokument)
4.0	Nuvarande version	<p><b>Viktiga identifierade risker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Njursten</li> <li>• Akut närsynthet och sekundärt slutenvinkelglaukom</li> <li>• Metabolisk acidosis</li> <li>• Humörförändringar och depression</li> <li>• Självmond/självmonds-tankar</li> <li>• Svåra medfödda missbildningar vid användning under graviditet</li> <li>• Hypotermi samtidigt med valproinsyra</li> <li>• Oligohydros</li> <li>• Hyperammonemi med eller utan encefalopati med eller utan samtidig valproinsyra</li> <li>• Synfältsdefekter (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li> <li>• Förminskad clearance vid nedsatt njurfunktion (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li> <li>• Förminskad clearance vid nedsatt leverfunktion (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li> </ul> <p><b>Viktiga eventuella risker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Låg födelsevikt (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li> </ul> <p><b>Information som saknas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Användning av TOPIMAX för kramper hos nyfödda (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li> </ul>	Även uppdateringar gällande nya EU-RMP krav och uppdateringar för bättre förenlighet med produktresumén

<b>Versionsnummer</b>	<b>Datum</b>	<b>Säkerhetsfrågor</b>	<b>Anmärkning</b>
		<ul style="list-style-type: none"><li>• Exponering av TOPIMAX för spädbarn via bröstmjölken (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li><li>• Vid långtidsbehandling av pediatrika patienter, sambandet mellan metabolisk acidosis och njursten, avvikelser i benmineralitet och hämmad tillväxt (tillsatt sedan senaste EU-RMP version)</li></ul>	