

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),  
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<b>Medlemsstat</b>	<b>Indehaver af markedsføringstilladelse</b>	<b>Særnavn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Lægemiddelform</b>	<b>Indgivelsesvej</b>
Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Østrig	Topamax 100 mg – Filmtabletten	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Østrig	Topamax 200 mg - Filmtabletten	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Østrig	Topamax 25 mg - Filmtabletten	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Østrig	Topamax 50 mg - Filmtabletten	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Østrig	Topamax 15 mg - Granulat in Kapseln	15 milligram(s)	Granulat i kapsler	Oral anvendelse
Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Østrig	Topamax 25 mg - Granulat in Kapseln	25 milligram(s)	Granulat i kapsler	Oral anvendelse
Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH - Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Østrig	Topamax 50 mg - Granulat in Kapseln	50 milligram(s)	Granulat i kapsler	Oral anvendelse
Belgien	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgien	Topamax 15mg harde capsules	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Belgien	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgien	Topamax 25mg harde capsules	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Belgien	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgien	Topamax 50mg harde capsules	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Belgien	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgien	Topamax 100mg tabletten	100 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgien	Topamax 200mg tabletten	200 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgien	Topamax 25mg tabletten	25 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Janssen-Cilag NV – BE	Topamax 50mg tabletten	50 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Sænavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
	Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, Belgien				
Bulgarien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Bulgarien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Bulgarien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX	100 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Bulgarien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX	25 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Bulgarien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX	50 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Cypern	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	TOPAMAX 100 mg tabs	100 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Cypern	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	TOPAMAX 200 mg tabs	200 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Cypern	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	TOPAMAX 25 mg tabs	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Cypern	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	TOPAMAX 50 mg tabs	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Cypern	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	TOPAMAX 15 mg Sprinkles	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Cypern	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	TOPAMAX 25 mg Sprinkles	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Cypern	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	TOPAMAX 50 mg Sprinkles	50 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Tjekkiet	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 100 mg	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tjekkiet	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 25 mg	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tjekkiet	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 50 mg	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tjekkiet	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 15 mg	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Tjekkiet	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 25 mg	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Danmark	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danmark	Topimax	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Danmark	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danmark	Topimax	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Danmark	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danmark	Topimax	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Danmark	Janssen-Cilag A/S - DK	Topimax	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danmark				
Danmark	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danmark	Topimax	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danmark	Topimax	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Danmark	Topimax	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Estland	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Litauen	TOPAMAX 100 MG	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Estland	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Litauen	TOPAMAX 200 MG	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Estland	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Litauen	TOPAMAX 25 MG	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Estland	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Litauen	TOPAMAX 50 MG	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 15 mg kapseli, kova	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Finland	Janssen-Cilag OY – FI	Topimax 200 mg tabletti,	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	kalvopäällysteinen			
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 25 mg kapseli, kova	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 50 mg kapseli, kova	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Frankrig	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	EPITOMAX 100 MG, COMPRIME PELLICULE	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	EPITOMAX 200 MG, COMPRIME PELLICULE	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	EPITOMAX 50 MG, COMPRIME PELLICULE	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	EPITOMAX 15 MG, GELULE	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Frankrig	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	EPITOMAX 25 MG, GELULE	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Frankrig	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	EPITOMAX 50 MG, GELULE	50 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramat-Cilag 25 mg Hartkapseln	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramat-Janssen 25 mg Hartkapseln	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramat-Cilag 50 mg Hartkapseln	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramat-Janssen 50 mg Hartkapseln	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topamax 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramat-Janssen 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	TOPAMAX MIGRÄNE 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramat - Cilag 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramat-Cilag 100 mg Filmtabletten	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topamax 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	TOPAMAX MIGRÄNE 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramát - Cilag 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramát-Cilag 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramát-Janssen 200 mg Filmtabletten	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topamax 25 mg Filmtabletten	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	TOPAMAX MIGRÄNE 25 mg Filmtabletten	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramát-Cilag 25 mg Filmtabletten	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramát-Janssen 25 mg Filmtabletten	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topamax 50 mg Filmtabletten	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	TOPAMAX MIGRÄNE 50 mg Filmtabletten	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topiramát-Cilag 50 mg Filmtabletten	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE	Topiramát-Janssen 50 mg	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse



<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
	Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Filmtabletten			
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topamax 25 mg Kapseln	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	TOPAMAX MIGRÄNE 25 mg Hartkapseln	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	Topamax 50 mg Kapseln	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Tyskland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Tyskland	TOPAMAX MIGRÄNE 50 mg Hartkapseln	50 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Grækenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grækenland	TOPAMAC	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grækenland	TOPAMAC	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grækenland	TOPAMAC	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grækenland	TOPAMAC	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grækenland	TOPAMAC	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Grækenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grækenland	TOPAMAC	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Grækenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Grækenland	TOPAMAC	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Ungarn	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Ungarn	Topamax 100 mg film-coated tablet	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Ungarn	Topamax 200 mg film-coated tablets	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Ungarn	Topamax 25 mg film-coated tablet	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Ungarn	Topamax 50 mg film-coated tablet	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 15 mg hylki, hörð	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Island	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 25 mg hylki, hörð	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Island	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 50 mg hylki, hörð	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Island	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 100 mg filmuhúðaðar töflur	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 200 mg filmuhúðaðar töflur	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 25 mg filmuhúðaðar töflur	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 50 mg filmuhúðaðar töflur	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ	TOPAMAX 100 mg Tablets	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Storbritannien				
Irland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX 25 mg Tablets	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX Sprinkle Capsules 15 mg.	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Irland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg.	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Irland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Italien	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	TOPAMAX 15 mg capsule rigide, 60 capsule	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Italien	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	TOPAMAX 100 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	EPITOMAX 100 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	TOPAMAX 200 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	EPITOMAX 200 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	TOPAMAX 25 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	EPITOMAX 25 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	TOPAMAX 300 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	300 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	EPITOMAX 300 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	300 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	TOPAMAX 400 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	400 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	EPITOMAX 400 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	400 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Italien				
Italien	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	TOPAMAX 50 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	EPITOMAX 50 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	TOPAMAX 25 mg capsule rigide, 60 capsule	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Italien	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italien	TOPAMAX 50 mg capsule rigide, 60 capsule	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litauen	Topamax 100 mg coated tablets	100 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litauen	Topamax 25 mg coated tablets	25 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litauen	Topamax 50 mg coated tablets	50 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litauen	Topamax 15 mg sprinkle capsules	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litauen	Topamax 25 mg sprinkle capsules	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Litauen	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Litauen	Topamax	100 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Litauen	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius,	Topamax	200 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
	Litauen				
Litauen	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Litauen	Topamax	25 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Litauen	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Litauen	Topamax	50 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgien	Topamax gélules 15 mg	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Luxembourg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgien	Topamax comprimés 100 mg	100 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgien	Topamax comprimés 200 mg	200 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgien	Topamax comprimés 25 mg	25 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgien	Topamax comprimés 50 mg	50 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgien	Topamax gélules 25 mg	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Luxembourg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, Belgien	Topamax gélules 50 mg	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	Topamax	100 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	Topamax	200 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	Topamax	25 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	Topamax	50 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE	Topamax	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien				
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	Topamax	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien	Topamax	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Holland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holland	Topamax omhulde tabletten 100 mg, omhulde tabletten	100 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holland	Topamax omhulde tabletten 200 mg, omhulde tabletten	200 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holland	Topamax omhulde tabletten 25 mg, omhulde tabletten	25 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holland	Topamax omhulde tabletten 50 mg, omhulde tabletten	50 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holland	Topamax Sprinkle capsules 15 mg, capsules	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Holland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holland	Topamax Sprinkle capsules 25 mg, capsules	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Holland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Holland	Topamax Sprinkle capsules 50 mg, capsules	50 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Norge	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norge	Topimax 15 mg Kapsel, hard	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Norge	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norge	Topimax 25 mg Kapsel, hard	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Norge	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norge	Topimax 50 mg Kapsel, hard	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Norge	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norge	Topimax 100 mg Tabletter filmdrasjert	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Norge	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norge	Topimax 200 mg Tabletter filmdrasjert	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Norge	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norge	Topimax 25 mg Tabletter filmdrasjert	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Norge	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Norge	Topimax 50 mg Tabletter filmdrasjert	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse	Topamax 100 mg tabletki powlekane	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse



<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Belgien				
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Topamax 200 mg tabletki powlekane	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Topamax 25 mg tabletki powlekane	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Topamax 50 mg tabletki powlekane	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Topamax , 15 mg kapsulki	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Topamax , 25 mg kapsulki	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT	Topamax	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal				
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Rumænien	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX 100 tablets	100 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Rumænien	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX 200 tablets	200 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Rumænien	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX 25 tablets	25 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Rumænien	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX 50 tablets	50 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Rumænien	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana,	TOPAMAX sprinkle caps	50 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
	Slovenien				
Slovakiet	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakiet	Topamax 15 mg cps	15 milligram(s)	Hårde depotkapsler	Oral anvendelse
Slovakiet	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakiet	Topamax 25 mg cps	25 milligram(s)	Hårde depotkapsler	Oral anvendelse
Slovakiet	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakiet	Topamax 100	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovakiet	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakiet	Topamax 200	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovakiet	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakiet	Topamax 25	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovakiet	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakiet	Topamax 50	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovenien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX 100 mg filmsko obložene tablete	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovenien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX 200 mg filmsko obložene tablete	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovenien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX 25 mg filmsko obložene tablete	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
Slovenien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX 50 mg filmsko obložene tablete	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Slovenien	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenien	TOPAMAX 15 mg kapsule	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Spanien	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanien	TOPAMAX 100 mg Comprimidos recubiertos	100 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanien	TOPAMAX 200 mg Comprimidos recubiertos	200 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanien	TOPAMAX 25 mg Comprimidos recubiertos	25 milligram(s)	Overtrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanien	TOPAMAX 50 mg Comprimidos recubiertos	50 milligram(s)	Coated tablet	Oral anvendelse
Spanien	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanien	TOPAMAX DISPERSABLE 15 mg, cápsulas	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Spanien	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanien	TOPAMAX DISPERSABLE 25 mg, cápsulas	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Spanien	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanien	TOPAMAX DISPERSABLE 50 mg, cápsulas	50 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Sverige	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 15 mg kapslar, hårda	15 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Sverige	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 25 mg kapslar, hårda	25 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Sverige	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 50 mg kapslar, hårda	50 milligram(s)	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Sverige	Janssen-Cilag AB – SE	Topimax 100 mg tabletter,	100 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<b><u>Medlemsstat</u></b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrke</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelsesvej</u></b>
	Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	filmdragerade			
Sverige	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 200 mg tabletter, filmdragerade	200 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 25 mg tabletter, filmdragerade	25 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Sverige	Topimax 50 mg tabletter, filmdragerade	50 milligram(s)	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX 100 mg Tablets	100 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX 25 mg Tablets	25 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 milligram(s)	Tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX Sprinkle Capsules 15 mg	15 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse
Storbritannien	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg	25 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Storbritannien				
Storbritannien	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Storbritannien	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 milligram(s)	Kapsler	Oral anvendelse

## **BILAG II**

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF  
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF TOPIMAX OG TILKNYTTET NAVNE (SE BILAG I)

Topiramater er et sulfamatsubstitueret monosaccharid. Topiramater forstærker de  $\gamma$ -aminobutyrateaktiverede chloridkanaler og hæmmer den excitatoriske neurotransmission ved at virke på kainat-undertyper af glutamatreceptorer og  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsyre-receptorer. Det hæmmer ligeledes nogle isozymer af kulsyreanhydrase.

Harmoniseringen af topiramater, som markedsføres i EU's medlemsstater, Norge og Island, gælder for to formuleringer:

- tabletter (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg)
- kapsler (15 mg, 25 mg, 50 mg)

CHMP har vurderet en række områder, hvor der fandtes uoverensstemmelser i produktinformationen for topiramater, og en revideret produktinformation blev vedtaget. Følgende hovedområder skulle harmoniseres:

#### 4.1 - Terapeutiske indikationer

##### Monoterapi af epilepsi

Evidensen for topiramats virkning og sikkerhed som monoterapi ved behandling af epilepsi bygger på 4 randomiserede, kontrollerede undersøgelser.

Hos nyligt diagnosticerede patienter viste topiramater en gavnlig virkning som monoterapi i to (TOPMAT-EPMN-105 og TOPMAT-EPMN-106) ud af de tre undersøgelser, der blev foretaget. TOPMAT-EPMN-105-undersøgelsen gav evidens til støtte for udvidelsen til at omfatte en bredere epilepsiindikation, eftersom det er den eneste undersøgelse, der omfattede patienter med forskellige andre anfaldssyndromer end partielle anfald. Her omfattede anfaldstypeundersøgelserne både partielle anfald (defineret som simple partielle anfald, komplekse partielle anfald eller partielle anfald med sekundær generalisering) og generaliserede anfald (defineret som generaliserede tonisk-kloniske anfald, toniske anfald eller kloniske anfald).

Undersøgelsen af topiramater som monoterapi hos den pædiatriske population vedrørte et mindretal (~20 %), som var børn ( $\leq 16$  år), ud af de patienter, der blev evalueret i de randomiserede, kontrollerede undersøgelser af topiramater som monoterapi. Ca. 300 patienter i alderen 6-16 år blev medtaget i den kliniske udvikling af topiramater som monoterapi. Resultaterne af kovariatanalyser i TOPMAT-EPMN-104-, TOPMAT-EPMN-105- og TOPMAT-EPMN-106-undersøgelserne viser, at virkningen af topiramater som monoterapi ikke var forskellig alt efter alder. Der er ingen data til støtte for en påstand om virkning som monoterapi hos patienter, der er under 6 år gamle.

Efter en drøftelse af denne indikations ordlyd blev følgende tekst betragtet som acceptabel for CHMP, hvad angår brugen af topiramater som monoterapi af epilepsi:

*“Monoterapi hos voksne, unge og børn over 6 år, som lider af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering og primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.”*

##### Tillægsbehandling af epilepsi hos børn og voksne

Den foreslåede indikation for tillægsbehandling er godkendt i alle de 29 lande, der er involveret i artikel 30-proceduren. I alt 9 undersøgelser er blevet foretaget og indsendt for at undersøge topiramats virkning som tillægsbehandling. Den kliniske udvikling opfylder generelt CHMP's "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders", hvad nøgleområderne angår.



- Partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne og børn  
Resultaterne af 6 kontrollerede undersøgelser viser, at tillægsbehandling med topiramate hos voksne har betydelige terapeutiske fordele, når det gælder kontrollen af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Topiramats evne til at reducere anfaldenes hyppighed var ensartet i alle 6 undersøgelser hos et stort antal patienter, der deltog i disse undersøgelser.

Der lader til at være både klinisk og statistisk signifikant evidens for virkningen af topiramate som tillægsbehandling til almindeligt brugte AED'er ved partielle anfaldsindikationer. Dette underbygges yderligere af den lave seponeringsrate som følge af manglende virkning. Derfor var CHMP af den opfattelse, at brugen af topiramate som tillægsbehandling hos voksne med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering er underbygget.

Evidensen for topiramats virkning som tillægsbehandling ved partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos pædiatriske patienter stammer fra en placebokontrolleret multicenterundersøgelse (YP). Selv om der ikke opnås statistisk signifikans i en given aldersgruppe (2-5 år, 6-9 år, 10-15 år og  $\geq 16$  år), er den generelle tendens, at tallet for topiramate overstiger tallet for placebo i hver aldersgruppe. Resultaterne er blevet fremlagt for hele kohorten og viser en statistisk signifikant virkning af behandlingen i hele den pædiatriske gruppe. Dette anses for at underbygge den foreslåede indikation for topiramate som tillægsbehandling ved partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos den pædiatriske population.

- Tillægsbehandling ved primært generaliserede tonisk-kloniske anfald hos børn og voksne  
I to undersøgelser, YTC og YTC-E, undersøgte man virkningen af topiramate som tillægsbehandling hos patienter med generaliserede tonisk-kloniske anfald. Den ene undersøgelse blev foretaget i USA og Costa Rica, og den anden undersøgelse blev foretaget i Europa. Topiramate viste en reduktion af hyppigheden for primært generaliserede tonisk-kloniske anfald i den undersøgelse, der blev foretaget i USA og Costa Rica, og når begge undersøgelser blev kombineret. Resultaterne af den europæiske undersøgelse var ufyldstgørende, hvilket hovedsagelig skyldtes, at placeboresponsen var større end forventet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen begrundede denne forskel med, at ubalancen i baselineanfaldshyppigheden og i anfaldenes sværhedsgrad samt den selektive seponeringsrate blandt grupperne kan have bidraget til undervurderingen af topiramats virkning. Denne forklaring blev anset for at være fornuftig, og den foreslåede indikation for brugen af topiramate som tillægsbehandling hos voksne med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald kan betragtes som tilstrækkeligt underbygget.

Evidensen til støtte for pædiatrisk brug ved primært generaliserede tonisk-kloniske anfald stammer fra YTC og YTC-E-undersøgelserne. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har leveret en analyse af data pr. aldersgruppe for hver undersøgelse. Selv om der ikke opnås statistisk signifikans i en given aldersgruppe (2-5 år, 6-9 år, 10-15 år og  $\geq 16$  år), er den generelle tendens, at tallet for topiramate overstiger tallet for placebo i hver aldersgruppe.

Resultaterne fra ANCOVA-modellerne viser, at alderen ikke havde indflydelse på behandlingens virkning ( $p\text{-værdi} \geq 0,20$ ) for alle tre anfaldstyper (partielle anfald, primært generaliserede tonisk-kloniske anfald og Lennox-Gastauts syndrom). Der er dog ingen fysiologisk eller farmakologisk grund til at tro, at lægemidlets virkningsmekanisme eller sygdommens patofysiologi vil være anderledes hos et barn på 2 år end hos et barn på 10 år. Hvis virkningen for en given indikation er blevet påvist i den pædiatriske population generelt, må det således med rimelighed antages, at disse resultater kan ekstrapoleres til en given lavere aldersgrænse. Der er utvivlsomt statistisk signifikant evidens for virkningen hos den pædiatriske population som helhed til støtte for tillægsbehandlingsindikationen for børn med partielle anfald, primært generaliserede tonisk-kloniske anfald eller Lennox-Gastauts syndrom. De yngste børn, der deltog i de kliniske undersøgelser, var 2 år gamle.

Derfor støttede CHMP den harmoniserede indikation for tillægsbehandling med topiramate ved partielle anfald med eller uden sekundær generalisering eller primært generaliserede tonisk-kloniske anfald hos voksne og hos den pædiatriske population:

*“Tillægsbehandling hos voksne, unge og børn over 2 år, som lider af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering eller primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.”*

#### **Anfald i forbindelse med Lennox-Gastauts syndrom (LGS)**

Brugen af topiramat som tillægsbehandling hos (voksne og pædiatriske) patienter med LGS, der behandles med op til to AED'er, blev udelukkende underbygget af én kontrolleret og relativt kort undersøgelse. Den begrundelse, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsatte, nemlig at denne mangel skyldes det begrænsede antal forsøgspersoner og kvalificerede undersøgelsescentre, der var til rådighed, blev anset for at være acceptabel. Resultaterne af denne undersøgelse underbygger resultaterne af YP-undersøgelsen af børn med partielle anfald.

Selv om der ikke opnås statistisk signifikans i en given pædiatrisk aldersgruppe, er den generelle tendens, at tallet for topiramat overstiger tallet for placebo i hver aldersgruppe.

Derfor blev følgende harmoniserede indikation for behandlingen af anfald i forbindelse med Lennox-Gastauts syndrom godkendt af CHMP. For konsekvensens skyld blev det besluttet at samle begge tillægsbehandlingsindikationer som følger:

*“Tillægsbehandling hos børn over 2 år, voksne og unge, som lider af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering eller primært generaliserede tonisk-kloniske anfald, og behandling af anfald i forbindelse med Lennox-Gastauts syndrom.”*

#### **Migræneprofylakse**

Hos den voksne population viste doser af topiramat på 100 mg eller derover større reduktion i månedlige migræneanfald end placebo. I 2 ud af 4 undersøgelser var disse forskelle statistisk signifikante. Vigtige sekundære resultater (responsrate, migræneanfaldshyppighed, brug af redningsmedicin) viste en entydig respons. En dosis på 200 mg gav tilsyneladende ingen yderligere fordel. I en af undersøgelserne (TOPMAT-MIGR-003), hvor man sammenlignede topiramat med propranolol, blev der observeret en lignende virkningsprofil.

Disse resultater kan betragtes som tilstrækkelige til at støtte den foreslåede indikation. Denne indikation godkendes i de nuværende anbefalinger fra European Federation of Neurological Societies' (EFNS) arbejdsgruppe (2006), hvor topiramat anses for at være et hensigtsmæssigt førstevalgs migræneforebyggende lægemiddel baseret på videnskabelig evidens fra kliniske undersøgelser og på EFNS's ekspertkonsensus.

I nogle lande blev topiramat godkendt som andetvalgs migræneforebyggende lægemiddel. Indehaveren af markedsføringstilladelsen var uenig i dette forslag og anførte, at det i alle undersøgelserne ikke forlangtes af patienterne, at de ikke havde responderet på migræneforebyggende lægemidler. Det er korrekt, at undersøgelserne ikke specifikt var tilrettelagt således, at man rekrutterede resistente patienter, selv om der er begrænset information til rådighed med hensyn til den slags patienter, der endte med at deltage i dem (ubehandlede patienter i forhold til allerede behandlede eller resistente patienter).

Efter omfattende drøftelser af brugen af topiramat som migræneprofylakse blev følgende tekst anset for acceptabel for CHMP:

*“Topiramat er indiceret til migræneprofylakse hos voksne efter en nøje vurdering af alternative behandlingsmuligheder. Topiramat er ikke beregnet på akut behandling.”*

## **4.2 - Dosering**

### **Monoterapi af epilepsi hos børn og voksne**

Hvad angår doseringen af topiramat, er titreringsskemaerne ved monoterapi og tillægsbehandling i punkt "4.2 Dosering" i produktresuméet generelt de samme i alle medlemsstaternes produktresuméer, selv om der er forskelle i brugen alt efter aldersgruppe.

CHMP godkendte brugen af den anbefalede monoterapidosis på 100-200 mg om dagen som indledende måldosis og en maksimal dagsdosis på 500 mg som monoterapi hos voksne samt en indledende måldosis på 100 mg om dagen afhængigt af den kliniske respons hos børn over 6 år.

#### **Tillægsbehandling af epilepsi hos børn og voksne**

- Partielle anfald med eller uden sekundær generalisering, primært generaliserede tonisk-kloniske anfald eller
- anfald i forbindelse med Lennox-Gastauts syndrom (LGS)

Et effektivt dosisinterval på 200-400 mg om dagen til voksne blev godkendt af CHMP. Den maksimale ugentlige stigende dosistitrering blev ændret til 50 mg om dagen i stedet for 100 mg om dagen. CHMP vedtog følgende ordlyd for voksne:

*“Voksne*

*Behandlingen bør starte med 25-50 mg hver aften i en uge. Brugen af lavere initialdoser er rapporteret, men er ikke blevet undersøgt systematisk. Herefter bør dosis en gang om ugen eller hver fjortende dag øges med 25-50 mg om dagen og tages som to separate doser. Nogle patienter kan opnå en virkning med en dosis, der tages én gang dagligt.*

*I kliniske undersøgelser var 200 mg den laveste effektive dosis som tillægsbehandling. Den sædvanlige daglige dosis er 200-400 mg fordelt på to separate doser.”*

Den anbefalede totale daglige dosis på ca. 5-9 mg/kg/dag fordelt på to separate doser som tillægsbehandling hos den pædiatriske population (børn over 2 år) blev godkendt af CHMP.

Dosisanbefalinger for patienter med nedsat nyrefunktion er blevet medtaget. Der anbefales ingen dosisjustering for ældre, såfremt nyrefunktionen er intakt. Der gives ligeledes informationer om dosering til patienter med nedsat leverfunktion.

#### **Migræneprofylakse**

Den foreslåede dosistitrering på 25 mg om dagen i en uge med en forøgelse på 25 mg om ugen blev godkendt af CHMP.

Ingen pædiatriske forsøgspersoner blev undersøgt i nogen af migræneundersøgelserne, og derfor er der ikke fremsat nogen virknings- eller sikkerhedspåstand.

#### **4.3 - Kontraindikationer**

En kontraindikation for brugen af topiramate til **indikationen epilepsi** hos gravide og fertile kvinder, hvis ikke der anvendes effektive kontraceptionsmetoder, blev ikke betragtet som påkrævet af CHMP. Passende oplysninger er medtaget i punkt 4.6 om behandlingens risici for moderen og fosteret og om de risici, der er forbundet med ikke at behandle epilepsi under graviditeten (se punkt 4.6 i produktresuméet).

En kontraindikation for brugen af topiramate til indikationen migræneprofylakse hos gravide og fertile kvinder, hvis ikke der anvendes effektive kontraceptionsmetoder, er medtaget i punkt 4.3 og punkt 4.6 i produktresuméet.

#### **4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Humørsvingninger/depression og selvmordstanker, akut myopi, snærvinklet glaukom og metabolisk acidose er blevet medtaget og identificeret som en vigtig risiko i risikostyringsplanen (RMP). Der er ligeledes medtaget advarsler om, at topiramate bør bruges med forsigtighed hos patienter, der lider af sygdomme eller modtager behandlinger, som udgør en risikofaktor for forekomsten af metabolisk acidose, og at der bør tages højde for patienters tidligere øjensygdomme ved behandlingen med topiramate.

Det er blevet bemærket, at vægttab er et relevant aspekt af behandlingen med topiramats hos nogle patienter, og en advarsel om, at patienter, der langtidsbehandles med topiramats, bør vejes regelmæssigt og overvåges for yderligere vægttab, er blevet medtaget.

Det er endnu ikke fuldstændig klart, om topiramats kan påvirke knoglerne (bortset fra bivirkningerne i forbindelse med metabolisk acidose) og dermed væksten. Vurderingen af pædiatriske data vil finde sted i den nærmeste fremtid, og ingen yderligere foranstaltninger lader til at være nødvendige på nuværende tidspunkt.

Desuden støttede CHMP fjernelsen af enhver henvisning til forskellige topiramatsprodukters substituerbarhed hos enkelte patienter i produktinformationen.

#### **4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er fremlagt data til støtte for den foreslåede tekst med hensyn til topiramats potentielle interaktioner med oral kontraception og risperidon. Det lader til, at der er en reduktion i alle målte parametre (C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> og AUC) for ethinylestradiol i forbindelse med samtidig indgivelse af topiramats i epilepsiundersøgelsen. En passende advarsel om, at muligheden for nedsat kontraceptionsvirkning og hyppigere gennembrudsblødninger bør overvejes for patienter, der tager oral kontraception (kombinationsprodukter) sammen med Topimax, er blevet medtaget og støttes af CHMP.

Der lader ikke til at være nogen statistisk signifikant forskel på plasmakoncentrationen af risperidon, når det indgives samtidig med topiramats, hverken hos sunde forsøgspersoner eller hos patienter med bipolar lidelse. Den foreslåede ordlyd i produktresuméet afspejler den observerede ikkesignifikante forskel i koncentrationen, og det konkluderes helt korrekt, at det er usandsynligt, at interaktion er af klinisk relevans. Eftersom der observeres et øget antal bivirkninger (såvel som de bivirkninger, der fører til undersøgelsens afbrydelse), når risperidon og topiramats indgives samtidig, er ordlyden i dette underpunkt blevet ændret en smule. CHMP betragter den foreslåede ordlyd i dette punkt som acceptabel.

Herudover blev der i produktinformationen indføjet et stykke om topiramats interaktion med perikum.

#### **4.6 - Graviditet og amning**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en gennemgang af dataindsamlinger fra J&J PRD's egen lægemiddelovervågningsdatabase og prospektive graviditetsregistre, som identificerede potentielle risici for fosteret hos gravide kvinder, der behandles med topiramats. Selv om en litteraturgennemgang, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt, indikerer, at der er en potentiel fordel ved at bruge migræneprofylaksebehandling hos gravide kvinder, der lider af migræne, skal det retfærdigvis siges, at langt de fleste migrænetilfælde forbedres under graviditeten, selv om de nøjagtige tal fra undersøgelserne varierer. Hos de kvinder, der kræver profylaksebehandling ved migræne, foretrækkes et stof, som ved lave doser har vist sig ikke at være teratogent hos tre dyrearter.

De undersøgelser, der viser en forbindelse mellem den hyppigere forekomst af svangerskabshypertension eller præeklamsi hos kvinder med migræne, er ikke et bevis for en årsagssammenhæng mellem migræne og enten præeklamsi eller hypertension. Ingen undersøgelse har vist, at en god migrænekontrol forebygger svangerskabshypertension eller præeklamsi. Forbindelsen mellem migræne og iskæmisk slagtilfælde er heller ikke bevist. Der er i øjeblikket ingen evidens for, at migræneprofylakse under graviditeten reducerer risikoen for slagtilfælde.

CHMP er af den opfattelse, at kontraindikationen for brugen af topiramats til indikationen migræneprofylakse hos gravide og fertile kvinder uden passende kontraception er berettiget, eftersom topiramats teratogenicitet er påvist hos tre dyrearter, og eftersom der eksisterer alternative akutte behandlinger og profylaksebehandlinger af migræne under graviditeten, som ikke har vist sig at være teratogene hos tre dyrearter.

Såfremt der foreligger utilstrækkelige data om virkningen hos mennesker, men evidens for risiko fra dyreforsøg, og der eksisterer sikrere alternative behandlinger, er en kontraindikation for brugen hos gravide berettiget. Hvad angår indikationen migræneprofylakse, har indehaveren af markedsføringstilladelsen, sådan som CHMP anbefaler, medtaget kontraindikationen for brugen af topiramal til migræneprofylakse hos gravide og fertile kvinder uden passende kontraception.

### **5.3 - Prækliniske sikkerhedsdata**

Som led i den indledende ansøgning indsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen en fuldstændig ikkeklinisk pakke til støtte for lægemiddelregistreringen, herunder en komplet pakke af reproduktionstoksikologirapporter. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ikke fremlagt nogen nye toksikologidata til støtte for topiramal bortset fra en undersøgelse af oral toksicitet hos unge rotter.

De embryoføtale undersøgelser viser tydelig evidens for topiramals teratogene potentiale. Den kendsgerning, at denne virkning var reproducerbar og er blevet observeret hos tre arter, både hos gnavnere og andre arter, tyder på en potentiel risiko for mennesker.

## **BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.

- Produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse -

anbefaler CHMP en ændring af markedsføringstilladelserne for Topimax og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

**BILAG III**  
**PRODUKTRESUME,**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

**Bemærk: Dette SPC, etikettering og indlægsseddel er gyldige på tidspunktet for  
Kommisionsbeslutningen.**

**Efter Kommisionsbeslutningen vil medlemsstaternes kompetente myndigheder i samarbejde  
med reference medlemsstaten opdatere produktinformationen som krævet. Derfor repræsentere  
dette SPC, etikettering og indlægsseddel ikke nødvendigvis den gældende tekst**

## **PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter  
Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter  
Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter  
Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg filmovertrukne tabletter

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 15 mg hårde kapsler  
Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg hårde kapsler  
Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg hårde kapsler

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Hårde kapsler

[Udfyldes nationalt]

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Monoterapi hos voksne, unge og børn over 6 år med partielle epileptiske anfald med eller uden sekundære generaliserede anfald, og primære generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Adjuverende behandling af børn (fra 2 år), unge og voksne med partielle epileptiske anfald med eller uden sekundære generaliserede anfald eller primære generaliserede tonisk-kloniske anfald, og til behandling af anfald i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom.

Topiramate er indiceret til forebyggelse af migræne hos voksne efter omhyggelig evaluering af alternative behandlingsmuligheder. Topiramate er ikke indiceret til akut behandling.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Generelt

Det anbefales at opstarte behandlingen med lave doser for derefter at titrere til optimal dosis. Dosistitrering bør foretages under hensyntagen til klinisk effekt.

Topimax findes som filmovertrukne tabletter og som hårde kapsler. Det anbefales ikke at dele filmovertrukne tabletter. Den hårde kapsel er fremstillet til patienter, der ikke kan synke hele tabletter, fx børn og ældre.



Topimax hårde kapsler kan synkes hele eller åbnes forsigtigt og hele indholdet strøs ud på en lille mængde (en teskefuld) blød føde. Denne lægemiddel/føde-blanding skal synkes øjeblikkeligt og må ikke tygges. Den må ikke opbevares til senere brug.

Det er ikke nødvendigt at monitorere plasmakoncentrationen af topiramate for at optimere behandlingen med Topimax. I sjældne tilfælde, hvor Topimax administreres som tillægsbehandling til phenytoin, kan det være nødvendigt at justere dosis af phenytoin for at opnå optimal klinisk effekt. Addering eller seponering af phenytoin eller carbamazepin ved adjuverende behandling med Topimax kan nødvendiggøre en justering af topiramatedosis.

Topimax kan tages uafhængigt af måltider.

Hos patienter med eller uden anamnese med krampeanfald eller epilepsi bør antiepileptisk medicin inklusive topiramate gradvist seponeres for at minimere risikoen for anfald eller øget frekvens af anfald. I kliniske forsøg nedtrappedes døgndosis med 50-100 mg om ugen hos voksne med epilepsi og med 25-50 mg om ugen hos voksne, der behandles med topiramate i doser op til 100 mg/døgn ved migræneprofylakse. I kliniske forsøg med børn blev topiramate seponeret gradvist over 2-8 uger.

### Monoterapi ved epilepsi

#### *Generelt*

Når samtidigt administrerede antiepileptika seponeres med henblik på monoterapi med topiramate bør der tages hensyn til den mulige virkning, dette kan have på anfaldskontrollen. Medmindre øjeblikkelig seponering af samtidigt administrerede antiepileptika af sikkerhedshensyn er påkrævet, anbefales en gradvis nedtrækning. Dosis af samtidigt administrerede antiepileptika bør nedtrappes med ca. en tredjedel hver anden uge.

Når enzyminducerende lægemidler seponeres, vil plasmakoncentration af topiramate stige, og nedsættelse af topiramatedosis kan være nødvendig.

#### *Voksne*

Dosis og titrering bør justeres efter det kliniske respons. Initialdosis bør være 25 mg om aftenen i 1 uge. Dosis bør herefter øges hver eller hver anden uge med 25 eller 50 mg/døgn fordelt på 2 doser. Hvis patienten ikke tåler titreringsregimet, kan en mindre dosisforøgelse eller længere intervaller mellem dosisøgning anvendes.

Den anbefalede initiale måldosis ved monoterapi hos voksne er 100-200 mg/døgn fordelt på 2 doser. Den maksimalt anbefalede daglige dosis er 500 mg fordelt på 2 doser. Visse patienter med svært behandlelige (refraktære) former for epilepsi har tolereret doser på 1.000 mg/døgn ved topiramatomoterapi. Disse doseringsanbefalinger gælder for alle voksne, inklusive ældre uden nyresygdomme.

#### *Børn (over 6 år)*

Dosis og titreringshastighed i børn bør justeres ud fra den kliniske effekt. Behandling af børn over 6 år bør initieres med 0,5-1 mg/kg til natten i en uge. Dosis bør herefter øges hver eller hver anden uge med 0,5-1 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Såfremt barnet ikke tåler titreringsregimet, kan en mindre dosisforøgelse eller længere intervaller mellem dosisøgning anvendes.

Den anbefalede initiale måldosis ved monoterapi hos børn er 100 mg/døgn afhængigt af klinisk effekt, (det svarer til omkring 2,0 mg/kg/døgn for børn i alderen 6-16 år).

Adjuverende behandling ved epilepsi (med partielle epileptiske anfald med eller uden sekundære generaliserede anfald, primære generaliserede tonisk-kloniske anfald eller anfald i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom).

## *Voksne*

Initialt 25-50 mg om aftenen i en uge. Brug af lavere initialdoser er rapporteret, men er ikke systematisk undersøgt. Dosis kan herefter øges hver eller hver anden uge med 25-50 mg/døgn fordelt på 2 doser. Nogle patienter kan opnå god anfaldskontrol med dosering 1 gang i døgnet.

Den mindste effektive dosis, der er set i kliniske forsøg ved adjuverende behandling, er 200 mg. Den normale døgndosis er 200-400 mg fordelt på 2 doser.

Ovenstående doseringsvejledning gælder alle voksne, inklusive ældre uden nyresygdomme (se pkt. 4.4).

## *Børn (fra 2 år)*

Den anbefalede daglige topiramatdosis ved adjuverende behandling er ca. 5-9 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Titrationen bør begynde med 25 mg/døgn eller derunder (1-3 mg/kg/døgn) til natten i den første uge. Dosis bør derefter øges hver eller hver anden uge med en stigning på 1-3 mg/kg/døgn (fordelt på 2 doser) for at opnå det optimale kliniske respons.

Doser på op til 30 mg/kg/døgn er blevet undersøgt og blev generelt godt tolereret.

## Migræne

### *Voksne*

Den anbefalede døgndosis topiramat til migræneprofylakse er 100 mg/døgn fordelt på 2 doser. Titration bør initieres med 25 mg til natten i en uge. Dosis bør derefter øges med 25 mg/døgn med en uges interval. Hvis patienten ikke kan tåle denne titration, kan intervallerne mellem dosisøgningerne øges.

Nogle patienter kan have gavnlige effekt med 50 mg/døgn. Patienter har fået en total daglig dosis på op til 200 mg. Denne dosis kan være en fordel hos nogle patienter, ikke desto mindre anbefales det at udvise forsigtighed på grund af den øgede forekomst af bivirkninger.

### *Børn*

Topimax (topiramat) bør ikke anvendes til forebyggelse af migræne hos børn pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

## Generelle doseringsanbefalinger for Topimax i særlige patient populationer

### *Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\leq$  60 ml/min) bør topiramat administreres med forsigtighed, da plasma- og renal clearance af topiramat er nedsat. Personer med kendt nedsat nyrefunktion kan kræve længere tid for at nå steady-state efter hver dosis.

Patienter med nyresvigt i slutstadiet bør på dialysedagene have dosis suppleret med en dosis svarende til ca. halvdelen af den daglige dosis, da topiramat elimineres fra plasma under hæmodialyse. Den supplerende dosis bør fordeles på doser, der gives henholdsvis, når dialysen påbegyndes, og når den afsluttes. Den supplerende dosis kan variere afhængigt af det anvendte dialyseudstyr.

### *Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med moderat til alvorligt nedsat leverfunktion bør topiramat administreres med forsigtighed, da clearance af topiramat er nedsat.

## Ældre

Der kræves ingen dosis justering for ældre patienter, hvis de har normal nyrefunktion.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Som migræneprofylakse til gravide kvinder og til fertile kvinder, der ikke bruger effektiv kontraception.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

I situationer, hvor topiramat af medicinske grunde skal seponeres hurtigt, anbefales passende monitorering (se pkt. 4.2 for yderligere oplysninger).

Som for andre antiepileptika kan nogle patienter opleve en øget anfaldsfrekvens eller start af nye typer af anfald ved brug af topiramat. Disse fænomener kan være en konsekvens af overdosis, nedsat plasmakoncentration af andre antiepileptika brugt samtidig, progression af sygdommen eller en paradokseffekt.

Tilstrækkelig hydrering er meget vigtig ved topiramatbehandling. Dette kan reducere risikoen for nefrolithiasis (se nedenfor). Rigelig væskeindtagelse før og under aktiviteter såsom motion og udsættelse for varme temperaturer kan nedsætte risikoen for varmerelaterede bivirkninger (se pkt. 4.8).

#### Humørsvingninger/depression:

En øget forekomst af humørsvingninger og depressioner er observeret ved behandling med topiramat.

#### Selvmod/selvmodstanker:

Selvmodstanker og suicidal opførsel er rapporteret i flere tilfælde hos patienter, der var i behandling med antiepileptisk medicin. En meta-analyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptisk medicin har vist en svagt øget risiko for selvmodstanker og suicidal opførsel. Mekanismen bag dette er ikke kendt, og tilgængelige data udelukker ikke en øget risiko ved brug af topiramat.

I dobbeltblindede kliniske undersøgelser forekom selvmodrelaterede events (SREs) (selvmodstanker, selvmodsforsøg og selvmod) med en frekvens på 0,5% hos topiramatbehandlede patienter (46 ud af 8.652 behandlede patienter), hvilket er en næsten 3 gange højere frekvens end hos dem, der blev behandlet med placebo (0,2%; 8 ud af 4.045 behandlede patienter).

Patienter skal derfor monitoreres for tegn på selvmodstanker og suicidal opførsel og passende behandling overvejes. Patienter (og deres støttepersoner) bør instrueres i at søge medicinsk bistand, hvis tegn på selvmodstanker og suicidal adfærd opstår.

#### Nefrolithiasis

Nogle patienter, specielt de der er prædisponerede for nefrolithiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og associerede symptomer som nyrekolik, ryresmerter eller flankesmerter.

Risikofaktorer for nefrolithiasis omfatter tidligere stendannelse, en familieanamnese med nefrolithiasis og hyperkalciuri. Ingen af disse risikofaktorer kan dog på pålidelig vis forudsige stendannelse under topiramat behandling. Ydermere kan patienter, der er i behandling med andre lægemidler, som disponerer til nefrolithiasis, have en øget risiko.

### Nedsat leverfunktion

Ved nedsat leverfunktion bør topiramater administreres med forsigtighed, da udskillelsen af topiramater kan være nedsat.

### Akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom:

Et symptom bestående af akut myopi associeret med sekundært nærvinklet glaukom er blevet rapporteret hos patienter i behandling med topiramater. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse og/eller okulære smerter. Oftalmologiske fund kan omfatte myopi, afladiget forkammer, okulær hyperæmi (rødme) og forøget intraokulært tryk. Mydriasis kan være til stede, men er det ikke i alle tilfælde. Dette syndrom kan være associeret med supraciliær effusion, og kan resultere i anterior forskydning af linsen og iris med sekundært snærvinklet glaukom. Symptomerne opstår typisk i løbet af første måned efter behandlingsstart. I modsætning til primært snærvinklet glaukom, der er usædvanligt under 40-års alderen, har sekundært akut snærvinklet glaukom i forbindelse med topiramater været rapporteret hos både børn og voksne. Behandling indbefatter seponering af topiramater så hurtigt som muligt efter den behandelende læges vurdering og tiltag for at reducere det intraokulære tryk. Disse tiltag nedsætter generelt det intraokulære tryk.

Forhøjet intraokulært tryk af enhver art kan, hvis ubehandlet, medføre alvorlige sequelae, herunder permanent synstab.

Det skal vurderes, om patienter med øjenlidelser i anamnesen bør behandles med topiramater.

### Metabolisk acidose

Hyperkloræmisk, non-anion gap metabolisk acidose (serum-hydrogencarbonat under det normale referenceinterval i fravær af respiratorisk acidose) er associeret med topiramater behandling og skyldes topiramaters hæmmende virkning på renal kulisyreanhydrase. Normalt opstår faldet i hydrogencarbonat tidligt i behandlingen, men kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. Det er sædvanligvis mildt til moderat (gennemsnitlig fald på 4 mmol/l ved doser på 100 mg/døgn eller der over hos voksne og på ca. 6 mg/kg/døgn hos børn). I sjældne tilfælde er set fald til værdier under 10 mmol/l. Tilstande eller behandlinger, der disponerer for acidose (som nyresygdom, alvorlige respiratoriske tilstande, status epilepticus, diarré, operation, ketogen diæt eller visse lægemidler) kan virke additivt til topiramaters nedsættelse af hydrogencarbonatkoncentrationen.

Kronisk metabolisk acidose øger risikoen for dannelsen af nyresten og kan potentielt føre til osteopeni.

Kronisk metabolisk acidose hos børn kan reducere væksthastigheden.

Effekten af topiramater på knoglerelaterede følgesygdomme er ikke systematisk undersøgt hos børn eller voksne.

Afhængigt af den tilgrundliggende sygdom anbefales passende evaluering (inklusive serum-hydrogencarbonatniveau) ved topiramaterbehandling. Ved vedvarende metabolisk acidose bør dosisreduktion eller seponering af topiramater overvejes (brug dosisnedtrapning).

Topiramater skal gives med forsigtighed til patienter med tilstande eller behandlinger, der repræsenterer en risikofaktor for metabolisk acidose.

### Kostsupplement

Nogle patienter kan opleve vægttab, mens de er i behandling med topiramater. Det anbefales, at patienter i topiramaterbehandling kontrolleres for vægttab. Det kan være nødvendigt at give kosttilskud eller øge kostindtaget, hvis patienten taber sig under behandlingen med topiramater.

### Lactoseintolerans

Topimax indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Effekt af Topimax på andre antiepileptika

Tillæg af Topimax til andre antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, valproat, phenobarbital, primidon) har ingen effekt på steady-state plasmakoncentrationer af disse undtagen i særlige tilfælde, hvor tillæg af Topimax til phenytoin kan resultere i en øget plasmakoncentration af phenytoin. Dette kan muligvis skyldes hæmning af en specifik enzympolymorf isoform (CYP2C19). Som en konsekvens heraf bør alle patienter i phenytoinbehandling, der udviser kliniske symptomer på toksicitet, have monitoreret phenytoinniveauet.

Et farmakokinetisk interaktionsforsøg med epilepsipatienter indikerede, at tillæg af topiramet i doser på 100-400 mg/døgn til lamotrigin ikke havde nogen effekt på steady-state plasmakoncentrationen af lamotrigin. Desuden var der ikke nogen ændring i steady-state plasmakoncentrationen af topiramet under og efter seponering af lamotriginbehandlingen (gennemsnitlig døgndosis 327 mg).

Topiramet inhiberer enzymet CYP 2C19 og kan interferere med andre stoffer, der bliver metaboliseret via dette enzym (f.eks. diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).

### Effekt af andre antiepileptika på Topimax

Phenytoin and carbamazepin reducerer plasmakoncentrationen af Topimax. Tillæg eller seponering af phenytoin eller carbamazepin til Topimaxbehandling kan kræve en justering af Topimaxdosis. Dette bør gøres ved titrering til klinisk effekt.

Tillæg eller seponering af valproat giver ikke nogen klinisk relevant ændring i plasmakoncentrationen af Topimax, og dosisjustering af Topimax er derfor ikke nødvendig.

Resultaterne af disse interaktioner er opsummeret nedenfor:

Samtidigt administreret antiepileptika	Koncentration af samtidigt administreret antiepileptika	Topimax-koncentration
Phenytoin	↔**	↓
Carbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproat	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Phenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ = ingen effekt på plasmakoncentration ( $\leq 15\%$  ændring)

\*\* = Plasmakoncentration øges hos nogle patienter

↓ = Plasmakoncentration falder

NS = Ikke undersøgt

### Interaktioner med andre lægemidler

#### *Digoxin*

I et enkeltdosisforsøg faldt arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) med 12% ved samtidig administration af topiramet. Den kliniske relevans af denne observation er ikke klarlagt. Når topiramet tillægges eller seponeres fra en patient i digoxinbehandling, bør der derfor være en skærpet opmærksomhed på den rutinemæssige monitorering af serum-digoxin.

### *CNS-supprimerende stoffer:*

Samtidig indtagelse af Topimax og alkohol eller andre CNS-supprimerende lægemidler er ikke blevet evalueret i kliniske undersøgelser. Det anbefales, at Topimax ikke anvendes sammen med alkohol eller andre CNS-supprimerende lægemidler.

### *Perikon (Hypericum perforatum)*

Ved samtidig administration af topiramat og perikon kan der være en risiko for nedsatte plasmakoncentrationer resulterende i nedsat effekt. Denne potentielle interaktion er ikke blevet evalueret i kliniske studier.

### *Oral kontrception:*

I et farmakokinetisk interaktionsstudie med raske frivillige, som samtidig fik oral kontrception (kombinationsprodukt) med 1 mg norethisteron (NET) og 35 µg ethinylestradiol (EE) og Topimax i doser på 50-200 mg/døgn (som eneste andet lægemiddel), blev der ikke observeret statistisk signifikante ændringer i AUC for norethisteron eller ethinylestradiol. I et andet studie var AUC for EE statistisk signifikant nedsat ved doser på 200, 400 og 800 mg topiramat daglig (hhv. 18%, 21% og 30%), når det blev givet som adjuverende behandling til epilepsipatienter, der samtidig fik valproat. Begge studier med Topimax (50–200 mg/døgn hos raske forsøgspersoner og 200-800 mg/døgn hos epilepsipatienter) viste ingen signifikant påvirkning af NET. Selvom der sås et dosisafhængigt fald i EE for doser mellem 200-800 mg/døgn (hos epilepsipatienter), var der ikke nogen signifikant dosisafhængig ændring i EE for doser mellem 50-200 mg/døgn (hos raske forsøgspersoner). Den kliniske betydning af de observerede ændringer er ikke kendt. Risikoen for nedsat effekt af oral kontrception og den øgede risiko for gennembrudsblødning skal tages i betragtning hos patienter, der tager kombinerede orale kontrceptiva og Topimax. Patienter, der tager østrogenholdige kontrceptionspræparater, bør informeres om, at de skal rapportere alle ændringer i blødningsmønsteret. Effekten af oral kontrception kan være nedsat, selvom der ikke observeres gennembrudsblødning.

### *Lithium*

Hos raske forsøgspersoner er der observeret en reduktion (18%) i AUC for lithium ved samtidig administration af 200 mg topiramat daglig. Hos patienter med bipolære sindslidelser blev farmakokinetikken af lithium ikke påvirket under behandling med topiramat 200 mg daglig. Der blev dog observeret en øgning i AUC (26%) efter topiramat i doser på op til 600 mg daglig. Lithiumniveauerne bør monitoreres ved samtidig behandling med topiramat.

### *Risperidon*

Lægemiddelinteraktionsstudier gennemført som enkelt-dosisforsøg hos raske forsøgspersoner og flerdosisforsøg hos patienter med bipolære lidelser gav samme resultat. Når risperidon (i doser på 1-6 mg/døgn) blev givet samtidigt med topiramat i stigende doser på 100, 250 og 400 mg/døgn, sås en reduktion i den systemiske eksponering af risperidon (16% og 33% for steady-state AUC ved henholdsvis 250 og 400 mg/døgn). Forskelle i AUC for den totale mængde af aktivt stof mellem behandling med risperidon alene og kombinationsbehandling med topiramat var imidlertid ikke statistisk signifikante. Der sås minimale ændringer i farmakokinetikken af den aktive totale substans (risperidon plus 9-hydroxyrisperidon) og ingen ændringer for 9-hydroxyrisperidon. Der var ingen signifikante ændringer i den systemiske eksponering af den totale aktive substans af risperidon eller af topiramat. Når topiramat blev tilføjet til eksisterende risperidonbehandling (1-6 mg/døgn), blev bivirkninger rapporteret hyppigere end før tillæg af topiramat (250–400 mg/døgn) (henholdsvis 90% and 54%). De hyppigst rapporterede bivirkninger, når topiramat blev føjet til risperidon behandling, var: dødsghed (27% og 12%), paræstesier (22% og 0%) og kvalme (18% og 9% respektivt).

### *Hydrochlorthiazid*

Hos raske forsøgspersoner blev steady-state farmakokinetikken af hydrochlorthiazid (25 mg daglig) og topiramater (96 mg 2 gange daglig) evalueret, når de blev givet alene og samtidig.  $C_{\max}$  for topiramater steg med 27%, og AUC steg med 29%, når hydrochlorthiazid blev givet i tillæg til topiramater. Den kliniske betydning heraf er uklar. Giver hydrochlorthiazid i tillæg til topiramater, kan det være nødvendigt at justere topiramaterdosis. Steady-state farmakokinetikken af hydrochlorthiazid blev ikke signifikant påvirket ved samtidig administration af topiramater. Efter administration af topiramater eller hydrochlorthiazid indikerede laboratorieanalyser et fald i serum-kalium, som var større, når topiramater og hydrochlorthiazid blev givet sammen.

### *Metformin*

Hos raske forsøgspersoner blev steady-state farmakokinetikken af metformin og topiramater i plasma evalueret, når metformin var givet alene, og når metformin og topiramater var givet samtidig. Metformins gennemsnitlige  $C_{\max}$  og gennemsnitlige  $AUC_{0-12h}$  steg med henholdsvis 18% og 25%, mens den gennemsnitlige CL/F (clearance/biotilgængelighed) faldt 20%, når metformin og topiramater blev givet sammen. Topiramater påvirkede ikke metformins  $t_{\max}$ . Den kliniske betydning af topiramaters virkning på metformins farmakokinetik er uklar. Topiramaters orale clearance synes at blive reduceret, når det administreres sammen med metformin. Det vides ikke, i hvilken udstrækning clearance ændres. Den kliniske betydning af metformins effekt på topiramaters farmakokinetik er uklar.

Hvis Topimax gives til eller seponeres hos patienter i metforminbehandling, bør den rutinemæssige monitorering af patienternes diabetiske tilstand have særlig opmærksomhed.

### *Pioglitazon*

Hos raske forsøgspersoner blev steady-state farmakokinetikken af topiramater og pioglitazon evalueret, når de blev givet alene og samtidig. For pioglitazon blev der observeret et fald på 15% i  $AUC_{\tau,ss}$ , men ingen ændringer i  $C_{\max,ss}$ . Disse resultater var ikke statistisk signifikante. Endvidere blev der observeret et fald på henholdsvis 13% og 16% i  $C_{\max,ss}$  og  $AUC_{\tau,ss}$  for den aktive hydroxymetabolit og et fald på 60% i  $C_{\max,ss}$  og  $AUC_{\tau,ss}$  for den aktive ketometabolit. Den kliniske betydning af disse resultater er ukendt. Hvis topiramater gives i tillæg til pioglitazonbehandling, eller pioglitazon gives i tillæg til topiramaterbehandling, bør den rutinemæssige monitorering af patienternes diabetiske tilstand have særlig opmærksomhed.

### *Glibenclamid*

I et interaktionsstudie med patienter med type-2 diabetes blev steady-state farmakokinetikken for glibenclamid (5 mg daglig) alene og sammen med topiramater (150 mg daglig) evalueret. Der sås en 25% reduktion i glibenclamid  $AUC_{24}$  ved samtidig indgift af topiramater. Systemisk eksponering af de aktive metabolitter, 4-*trans*-hydroxyglibenclamid (M1) og 3-*cis*-hydroxyglibenclamid (M2) blev også reduceret med hhv. 13% og 15%. Steady-state farmakokinetikken for topiramater forblev uændret.

Hvis topiramater gives i tillæg til glibenclamidbehandling, eller glibenclamid gives i tillæg til topiramaterbehandling, bør den rutinemæssige monitorering af patienternes diabetiske tilstand have særlig opmærksomhed.

### Andre former for interaktioner

#### *Lægemidler der disponerer for nefrolithiasis*

Når Topimax administreres samtidigt med andre lægemidler, der disponerer for nefrolithiasis, øges risikoen for nefrolithiasis. Under behandling med Topimax bør lægemidler som disse undgås, da de kan danne et fysiologisk miljø, der øger risikoen for dannelse af nyresten.

## Valproat

Samtidig administration af topiramat og valproat er blevet i forbindelse med hyperammoniæmi med eller uden encefalopati hos patienter, der har tolereret begge lægemidler alene. I de fleste tilfælde er symptomerne aftaget ved seponering af et af lægemidlerne. Denne bivirkning skyldes ikke en farmakokinetisk interaktion. En forbindelse mellem hyperammoniæmi og topiramatmonoterapi eller samtidig behandling med andre antiepileptika har ikke kunnet påvises.

### Supplerende farmakokinetiske interaktionsstudier:

Kliniske studier er blevet udført for at vurdere den potentielle farmakokinetiske interaktion mellem topiramat og andre lægemidler. Ændringerne i  $C_{max}$  eller AUC er sammenfattet i tabellen nedenfor. Den anden kolonne (koncentration af samtidigt administreret lægemiddel) beskriver, hvordan koncentrationen af lægemidlet opført i den første kolonne påvirkes, når topiramat er givet i tillæg. Den tredje kolonne (topiramatkoncentration) beskriver, hvordan samtidig indgift af lægemidlet i den første kolonne påvirker koncentrationen af topiramat.

### **Opsummering af resultater fra supplerende kliniske farmakokinetiske interaktionsstudier**

<b>Samtidigt administreret lægemiddel</b>	<b>Koncentration af samtidigt administreret lægemiddel<sup>a</sup></b>	<b>Topiramatkoncentration<sup>a</sup></b>
Amitriptylin	↔ 20% øget $C_{max}$ og AUC for nortriptylinmetabolit	NS
Dihydroergotamin (oral and subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% øgning i AUC af den reducerede metabolit	NS
Propranolol	↔ 17% øget $C_{max}$ af 4-OH-propranolol (TPM (topiramat) 50 mg hver 12. time)	9% og 16% øgning i $C_{max}$ , 9% og 17% øgning i AUC (40 og 80 mg propranolol hver 12. time respektivt)
Sumatriptan (oral and subkutan)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% fald i AUC af diltiazem og 18% fald i DEA og ↔ for DEM*	20% øgning af AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16% øgning af AUC (TPM 50 mg hver 12. time) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> %-værdier er ændringer i behandlingens gennemsnitlige  $C_{max}$  eller AUC vedr. monoterapi

↔ = ingen effekt på  $C_{max}$  og AUC ( $\leq 15\%$  ændring) af modersubstansen

NS = ikke undersøgt

\* DEA = desacetyldiltiazem, DEM = N-demetyldiltiazem

<sup>b</sup> Flunarizine AUC blev øget med 14% hos personer, der tog flunarizin alene. Stigning i eksponering kan skyldes akkumulering under opnåelse af steady-state.

## **4.6 Graviditet og amning**

Topiramat er vist at være teratogent i mus, rotter og kaniner. I rotter passerer topiramat placentabarrieren.

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med Topimax til gravide kvinder.

Data fra graviditetsregistre antyder, at der kan være en sammenhæng mellem brugen af Topimax under graviditeten og medfødte misdannelser (f.eks. i ansigt og kranie som f.eks. læbe- og ganespalte,



hypospadi og anomalier i forskellige organsystemer). Dette er rapporteret både med topiramater som monoterapi og ved brug af topiramater som en del af et polyfarmaceutisk regime. Disse data skal fortolkes med forsigtighed, da der behøves flere data for at kunne identificere den øgede risiko for misdannelser.

Data fra disse registre og data fra andre forsøg antyder også, at sammenlignet med monoterapi er der en øget risiko for teratogen effekt ved brug af antiepileptika i kombinationsterapi.

Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende egnet kontraktion.

Dyreforsøg har vist, at topiramater udskilles i modermælk. Udskillelsen af topiramater i human modermælk er ikke evalueret i kontrollerede undersøgelser. Begrænsede data fra patienter tyder på, at der er en ekstensiv udskillelse af topiramater i modermælk. Da mange lægemidler udskilles i modermælken, bør det besluttes, om amningen skal afbrydes eller topiramaterbehandlingen seponeres, idet der samtidig skal tages højde for vigtigheden af lægemidlet for moderen (se pkt. 4.4).

### **Indikation epilepsi**

Under graviditet bør topiramater kun ordineres, efter kvinden er blevet fuldt informeret om den kendte risiko, ukontrolleret epilepsi udgør for graviditeten, og den potentielle risiko, lægemidlet udgør for fosteret.

### **Indikation migræneprofylakse**

Topiramater er kontraindiceret under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, hvis der ikke anvendes effektiv kontraktion (se pkt. 4.3 og 4.5 interaktioner med oral kontraktion).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Topiramater virker på centralnervesystemet og kan medføre sløvhed, svimmelhed eller andre tilsvarende symptomer. Det kan også forårsage synsforstyrrelser og/eller sløret syn. Disse bivirkninger kan potentielt medføre farlige situationer for patienter i trafikken eller under arbejde med maskiner, specielt indtil patienterne er bekendt med, hvordan lægemidlet virker på dem.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Sikkerheden af topiramater er evalueret ud fra en klinisk forsøgsdatabase, bestående af 4.111 patienter (3.182 på topiramater og 929 på placebo), som har deltaget i 20 dobbelt-blindede forsøg, henholdsvis 2.847 patienter, der har deltaget i 34 ikke-blindede forsøg. Topimax blev givet som adjuverende terapi for primære generaliserede tonisk-kloniske anfald, partielle anfald, anfald associeret med Lennox-Gastaut syndrom, monoterapi for nye eller nyligt diagnosticerede epileptikere eller migræneprofylakse. Størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate. Bivirkninger, der er set i kliniske forsøg og efter markedsføringen (indikeret med \*) er i tabel 1 listet efter hyppighed i de kliniske forsøg. Hyppigheden er listet således:

Meget almindelig	$\geq 1/10$
Almindelig	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Sjældent	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Ikke kendt	Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

De mest almindelige bivirkninger (hyppighed  $> 5\%$  eller mere end observeret ved placebo) ved mindst en indikation i dobbelt-blindede kontrollerede forsøg med topiramater inkluderer: anoreksi, nedsat appetit, bradyfreni, depression, ekspressive sprogforstyrrelser, søvnløshed, unormal koordinationsevne, uopmærksomhed, svimmelhed, dysartri, dysgeusi, hypæstesi, letargi,

hukommelsesbesvær, nystagmus, paræstesi, døsigthed, tremor, dobbeltsyn, sløret syn, diarré, kvalme, træthed, irritabilitet og vægttab.

### Børn

Bivirkninger, som er hyppigere rapporteret hos børn (mere end dobbelt så hyppigt) end hos voksne i dobbelt-blindede forsøg, inkluderer: nedsat appetit, øget appetit, hyperkloræmisk acidose, hypokaliæmi, unormal opførsel, aggression, apati, initial søvnløshed, selvmordstanker, uopmærksomhed, letargi, søvnforstyrrelser i forhold til cirkadisk rytme, dårlig søvnkvalitet, tåreflåd, sinusbradykardi, følelse af at være unormal og gangforstyrrelser.

Bivirkninger, som er rapporteret hos børn, men ikke hos voksne i dobbelt-blindede forsøg, inkluderer: eosinofili, psykomotorisk hyperaktivitet, vertigo, opkastning, hypertermi, feber og indlæringsvanskeligheder.

**Tabel 1:** Topiramatabivirkninger

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Undersøgelser	Vægttab	Vægtøgning*	Krystaller i urinen, tandem gangtest unormal, nedsat antal hvide blodlegemer	Nedsat hydrogencarbonatkoncentration i blodet	
Hjerte			Bradykardi, sinusbradykardi, palpitationer		
Blod og lymfesystem		Anæmi	Leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili,	Neutropeni*	

**Table 1: Topiramate side effects**

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Nervesystemet	Paræstesi, døsigthed, svimmelhed	Uopmærksomhed, hukommelses-svækkelse, amnesi, kognitiv lidelse, mental svækkelse, nedsatte psykomotoriske evner, kramper, unormal koordinations-evne, tremor, letargi, hypæstesi, nystagmus, dysgeusi, ballance-forstyrrelser, dysartri, intentions tremor, sedation	Bevidstheds-svækkelse, grand mal kramper, defekt synsfelt, komplekse partielle anfald, taleforstyrrelser, psykomotorisk hyperaktivitet, synkope, føleforstyrrelser, savlen, hypersomni, afasi, ensformig tale, hypokinesi, dyskinesi, postural svimmelhed, dårlig søvnkvalitet, brændende fornemmelse, tab af følelse, parosmi, cerebellart syndrom, dysæstesi, hypogeusi, stupor, klodsethed, aura, ageusi, dysgrafi, dysfasi, perifer neuropati, presynkope, dystoni, myrekryb	Apraxi, søvnforstyrrelser i forhold til cirkadisk rytme, hyperæstesi, hyposmi, anosmi, essential tremor, akinesi, manglende respons på stimuli	
Øjne		Slørret syn, diplopi, synsforstyrrelser	Reduceret visuelt skarpsyn, skotom, myopi*, unormal følelse i øjet*, øjentørhed, fotofobi, blefarospasme, tåreflåd, fotopsi, mydriasis, presbyopi	Ensidet blindhed, forbigående blindhed, glaukom, akkomodation-sforstyrrelser, ændret opfattelse af synsdybde, flimreskotom, øjenlågsødem*, natteblindhed, amblyopi	Snævervinklet glaukom*, maculopati*, forstyrrelser i øjebevægelserne*

**Table 1: Topiramate side effects**

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Øre og labyrint		Vertigo, tinnitus, ørepine	Døvhed, ensidet døvhed, neurosensorisk døvhed, ubehag i øret, nedsat hørelse		
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø, epistaxis, tilstoppet næse, rinoré	Anstrengelsesdyspnø, paranasal sinushypersekretion, dysfoni,		
Mave-tarmkanalen	Kvalme, diare	Opkastning, forstoppelse, øvre abdominal-smerte, dyspepsi, abdominal-smerte, mundtørhed, ubehag i maven, oral paræstesi, gastritis, abdominalt ubehag	Pancreatitis, flatulens, gastroøsofageal reflux, nedre abdominal-smerte, oral hypæstesi, gingival-blødning, abdominal distension, epigastrisk ubehag, abdominal ømhed, hypersekretion af spyt, oral smerte, dårlig ånde, glossodynii,		
Nyrer og urinveje		Nefrolithiasis, pollakisuri, dysuri,	Uretral calculi, urininkontinens, hæmaturi, inkontinens, imperiøs vandladning, nyrekolik, nyresmerter	Ureterolithiasis, renal tubulær acidose*	
Hud og subkutane væv		Alopeci, udslæt, pruritus	Anhidrose, facial hypæstesi, urticaria, erytem, generaliseret pruritus, makulært udslæt, misfarvning af huden, allergisk dermatitis, hævelse i ansigtet	Stevens-Johnsons syndrom*, erythema multiforme*, unormal hudlugt, periorbital ødem*, lokal urticaria ,	Toksisk epidermal nekrolyse*

**Table 1: Topiramate side effects**

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi, muskelkramper, myalgi, musklertræknin-ger, muskelsvaghed, muskulo-skeletale brystmerter	Hævelse af led*, muskuloskeletal stivhed, flanksmerter, muskeltræthed	Ubehag i lemmerne*	
Metabolisme og ernæring		Anorexi, nedsat appetit	Metabolisk acidose, hypokalæmia, øget appetit, polydipsi	Hyperkloræ-misk acidose	
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryn-gitis*				
Vaskulære sygdomme			Hypotension, ortostatisk hypotension, rødmen, varmfølelse	Raynaud's fænomen	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Træthed	Feber, asteni, irritabilitet, gangforstyrrelser, følelsen af at være unormal, utilpashed	Hypertermi, tørst, influenza-lignende symptomer*, ugidelighed, perifer kuldefornemmel-se, følelse af at være beruset, følelse af at være anspændt	Ødem i ansigtet, calcinosis	
Sociale forhold			Indlærings-vanskeligheder		
Immunsystemet		Overfølsomhed			Allergisk ødem*, konjunktivalt ødem*
Det reproduktive system og mammae			Erektile dysfunktion, seksuel dysfunktion		

**Table 1: Topiramate side effects**

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Depression	Bradyfreni, søvnløshed, ekspressive sprogforstyrrelser, angst, desorientering, forvirring, aggression, humørændring, agitation, humørsvingninger, nedtrykthed, vrede, unormal opførsel	Selv mordstanker, selvmordsforsøg, hallucinationer, psykiske forstyrrelser, auditive hallucinationer, visuelle hallucinationer, apati, tab af spontan tale, søvnforstyrrelser, affektlabilitet, nedsat libido, rastløshed, grådlabilitet, dysfemi, eufori, paranoia, perseveration, panikanfald, let til tårer, læsebesvær, initial søvnløshed, manglende affekt, unormal tankegang, tab af libido, manglende interesse, moderat søvnløshed, distraktion, vågner tidligt, panisk reagerende, opstemthed	mani, anorgasmi, paniklidelser, nedsat seksuel opstemthed, modløshed*, unormal orgasme, hypomani, nedsat orgasme	

\* side effects identified from postmarketing spontaneous reports. Frequency is calculated from clinical trial data.

## 4.9 Overdosing

### Symptomer

There are reports of cases of overdose with topiramate. Symptoms included cramps, drowsiness, speech disorders, blurred vision, double vision, reduced mental alertness, lethargy, abnormal coordination, stupor, hypotension, abdominal pain, agitation, dizziness and depression. The clinical consequences were in most cases not serious, but there are reports of cases of death after overdoses with several drugs, including topiramate.

Overdosing with topiramate can lead to serious metabolic acidosis (see section 4.4).

## Behandling

Ved akut overdosering med topiramát hvis topiramát er indtaget for nylig skal der øjeblikkeligt foretages ventrikeltømning eller fremprovokering af opkastning. Aktivt kul er vist at adsorbere topiramát *in vitro*. Behandlingen bør være tilstrækkeligt understøttende, og patienten skal være velhydreret. Hæmodialyse er vist at være en effektiv metode til at fjerne topiramát fra kroppen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antiepileptika. Midler mod migræne. ATC-kode: N03AX11

Topiramát er klassificeret som et sulfamatsubstitueret monosaccharid. Den præcise mekanisme for, hvordan topiramát virker krampestillende og profylaktisk ved migræne, er ukendt. Elektrofysiologiske og biokemiske studier på neuronkulturer har identificeret tre egenskaber, som kan bidrage til topiramáts antiepileptiske virkning.

Aktionspotentialer, som er fremkaldt af vedvarende depolarisering af neuroner, blokeres af topiramát på en tidsafhængig måde, hvilket indikerer en tilstandsafhængig blokade af natriumkanaler. Topiramát forøgede hyppigheden, hvorved  $\gamma$ -aminobutyrat (GABA) aktiverede  $GABA_A$ -receptorerne, og forøgede GABA's evne til at inducere en strøm af chloridioner ind i neuronerne. Dette tyder på, at topiramát forstærker denne hæmmende neurotransmitters aktivitet.

Denne effekt blev ikke blokeret af flumazenil, en benzodiazepinantagonist. Topiramát forøgede heller ikke længden af kanalens åbningstid, hvilket adskiller topiramát fra de barbiturater, som modulerer  $GABA_A$ -receptorerne.

Da topiramáts antiepileptiske profil er markant forskellig fra benzodiazepinernes, kan det modulere en benzodiazepin-insensitiv undergruppe af  $GABA_A$ -receptorer. Topiramát antagoniserede kainats evne til at aktivere kainat/AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsyre) subgruppen af excitorisk aminosyre (glutamat)-receptoren, men havde tilsyneladende ingen effekt på aktiviteten af N-methyl-D-aspartat (NMDA) på NMDA-receptor.subgruppen. Disse virkninger af topiramát var koncentrationsafhængige i et område fra 1  $\mu$ M til 200  $\mu$ M, med observeret minimumsaktivitet fra 1  $\mu$ M til 10  $\mu$ M.

Derudover hæmmer topiramát nogle isoenzymer af carbonanhydrase. Denne farmakologiske effekt er meget svagere end acetazolamids, en kendt carbonanhydrasehæmmer, og anses ikke for at være en vigtig komponent i topiramáts antiepileptiske aktivitet.

I dyreforsøg udviser topiramát antikonvulsiv aktivitet i forsøg med rotter og mus med maksimale elektroshockkramper (MES) og er effektivt ved forsøgsmodeller for epilepsi hos gnavere. Disse forsøg omfatter toniske og absencelignende anfald hos spontant epileptiske rotter (SER) og toniske og kloniske kramper induceret i rotter ved amygdala-kindling eller ved global iskæmi. Topiramát er kun svagt effektivt ved blokering af kloniske krampeanfald induceret af  $GABA_A$ -receptorantagonisten pentylentetrazol.

Studier med mus ved samtidig administration af topiramát og carbamazepin eller phenobarbital viste synergistisk antikonvulsiv aktivitet, hvorimod kombination med phenytoin viste additiv antikonvulsiv aktivitet. I velkontrollerede add-on forsøg blev der ikke påvist korrelation mellem trough plasmakoncentrationer af topiramát og dets kliniske effekt. Der er ikke påvist tendens til toleranceudvikling hos mennesker.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den filmcoatede tablet og den hårde kapsel er bioækvivalente.

Sammenligning af topiramats farmakokinetiske profil med andre antiepileptika viser en lang plasmahalveringstid, lineær farmakokinetik, overvejende renal clearance, ubetydelig proteinbinding samt fravær af klinisk relevante aktive metabolitter.

Topiramat er ikke en potent inducer af lægemiddelmetaboliserende enzymer. Det kan administreres uafhængigt af måltider, og rutinemæssig monitorering af plasmakoncentrationer er ikke nødvendig. I kliniske studier var der ingen konsistent sammenhæng mellem plasmakoncentration og effekt eller bivirkninger.

#### Absorption

Topiramat absorberes hurtigt og let. Efter oral administration af 100 mg topiramat til raske forsøgspersoner blev en gennemsnitlig peak plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på 1,5 µg/ml opnået inden for 2-3 timer ( $T_{max}$ ).

Baseret på måling af radioaktivitet i urinen var den gennemsnitlige absorption af en 100 mg oral dosis af  $^{14}C$ -topiramat mindst 81%. Der var ingen klinisk signifikant effekt af fødeindtagelse på biotilgængeligheden af topiramat.

#### Distribution

Normalt er 13-17% topiramat bundet til plasmaproteiner. Der er blevet observeret en lav bindingskapacitet af topiramat i/på erythrocytter, som er mættet ved plasmakoncentrationer over 4 µg/ml. Fordelingsvolumenet varierede omvendt proportionalt med dosis. Det tilsyneladende fordelingsvolumenet var gennemsnitligt 0,80-0,55 l/kg for en enkeltdosis mellem 100-1.200 mg. Fordelingsvolumenet er afhængigt af kønnet, idet værdier for kvinder er ca. 50 % af mændenes. Dette blev tilskrevet den højere procentdel af kropsfedt hos kvindelige patienter, men har ingen klinisk betydning.

#### Metabolisme

Topiramat metaboliseres ikke i udstrakt grad (~20%) hos raske forsøgspersoner. Det metaboliseres op til 50% hos patienter, der samtidig får andre antiepileptika, som er kendt som enzyminducerende farmaka. Seks metabolitter, dannet ved hydroxylering, hydrolyse og glukuronidering, er isoleret, karakteriseret og identificeret fra human plasma, urin og fæces. Hver metabolit repræsenterer mindre end 3% af den totalt udskilte radioaktivitet efter administration af  $^{14}C$ -topiramat. To metabolitter, som overvejende har bibeholdt topiramats struktur, blev testet. De havde lille eller ingen antiepileptisk aktivitet.

#### Elimination

Hos mennesker er eliminationsvejen overvejende udskillelse af uomdannet topiramat og dets metabolitter via nyrerne (mindst 81% af dosis). Ca. 66% af en dosis  $^{14}C$ -topiramat blev udskilt uomdannet i urinen inden for 4 dage. Ved en dosering 2 gange daglig med 50 mg og 100 mg topiramat var den gennemsnitlige renale clearance henholdsvis 18 ml/min og 17 ml/min. Der er tegn på renal tubulær reabsorption af topiramat. Dette understøttes af forsøg med rotter, hvor topiramat blev administreret sammen med probenecid, og der blev observeret en signifikant stigning i renal clearance af topiramat. Plasmaclearance er ca. 20-30 ml/min hos mennesker efter oral administration.

Topiramat udviser lav variation i plasmakoncentrationer mellem forsøgspersoner og har derfor en forudsigelig farmakokinetik. Farmakokinetikken for topiramat er lineær, således at plasmaclearance forbliver konstant, og arealet under plasmakoncentrationskurven stiger proportionalt med dosis over et område på 100-400 mg hos raske forsøgspersoner ved enkel oral dosis. Det kan tage patienter med normal nyrefunktion 4-8 dage at nå steady-state plasmakoncentrationer. Den gennemsnitlige  $C_{max}$  ved gentaget oral administration af 100 mg 2 gange daglig til raske forsøgspersoner var 6,76 µg/ml. Efter gentaget administration af henholdsvis 50 mg og 100 mg topiramat 2 gange daglig var den gennemsnitlige plasmaeliminations halveringstid ca. 21 timer.

Samtidig administration af topiramat, 100-400 mg 2 gange daglig med phenytoin eller carbamazepin viser dosisproportionale stigninger i plasmakoncentrationen af topiramat.



Plasma og renal clearance af topiramate er nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\leq 60$  ml/min) og plasmaclearance er nedsat hos patienter med terminal nyresygdom. Derfor forventes højere steady-state plasmakoncentrationer af topiramate for en given dosis til patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Topiramate kan fjernes effektivt fra plasma ved hæmodialyse.

Plasmaclearance af topiramate er nedsat hos patienter med moderat til svær leverinsufficiens.

Plasmaclearance af topiramate er uændret hos ældre patienter uden nyresygdom.

#### Pædiatrisk farmakokinetik op til 12-årsalderen:

Som hos voksne i adjuverende behandling er farmakokinetikken af topiramate hos børn lineær med clearance uafhængig af dosis og med et proportionalt forhold mellem dosis og steady-state plasmakoncentration. Børn har imidlertid en højere clearance og en kortere eliminationshalveringstid. Derfor kan plasmakoncentrationer af topiramate for den samme mg/kg dosis være lavere hos børn sammenlignet med voksne. Som hos voksne nedsætter andre enzyminducerende antiepileptika steady-state plasmakoncentrationerne af topiramate.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

På trods af toksicitet på doser helt ned til 8 mg/kg/døgn hos moder- og faderdyr viste nonkliniske undersøgelser ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hunrotter med doser op til 100 mg/kg/døgn.

I prækliniske undersøgelser er topiramate vist at have teratogen effekt hos den undersøgte dyreart (mus, rotter og kaniner). Hos mus var føtalvægt og skeletal ossifikation reduceret ved 500 mg/kg/døgn i forening med modertoksicitet. Samlet var antallet af føtale misdannelser hos mus øget for alle de lægemiddelbehandlede grupper (20, 100 og 500 mg/kg/døgn).

Hos rotter blev dosisrelateret moder- og embryo/føtal toksicitet (reduceret føtalvægt og/eller skeletal ossifikation) observeret ved doser ned til 20 mg/kg/døgn og teratogen effekt (misdannelser på lemmer og fingre/tæer) ved 400 mg/kg/døgn og derover.

Hos kaniner blev dosisrelateret modertoksicitet observeret ved doser ned til 10 mg/kg/døgn, embryo/føtal toksicitet (øget dødelighed) ved doser ned til 35 mg/kg/døgn og teratogen effekt (misdannelser på ribben og rygsojle) ved 120 mg/kg/døgn.

De teratogene virkninger, der er set hos rotter og kaniner, er de samme, som er set for carbonanhydrasehæmmere, og som ikke har været associeret med misdannelser hos mennesker. Effekt på væksten blev også indikeret ved lavere fødselsvægt og under amningen af afkom fra hunrotter behandlet med 20 eller 100 mg/kg/døgn under drægtighed og amning. Hos rotter passerer topiramate placentabarrieren.

Hos unge rotter resulterede daglig oral administration af topiramate i doser op til 300 mg/kg/døgn under udviklingsperioden, svarende til spædbarnsalder, barndom og ungdom, i toksicitet magen til den, der blev set hos voksne dyr (nedsat fødeindtagelse med nedsat øgning af legemsvægten, centrilobulær hepatocellulær hypertrofi). Der var ingen relevant effekt på væksten af de lange knogler (tibia) eller mineraldensiteten af knoglerne (femur), den tidlige udvikling (før fravæning) og udviklingen af kønsorganer, den neurologiske udvikling (inklusive bedømmelse af hukommelse og indlæringssevne), parring og fertilitet eller hysterotomiparametre.

I en serie af *in vitro* og *in vivo* mutagenicitetsundersøgelser viste topiramate ikke genotoksisk potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

[udfyldes nationalt]

### **6.2 Uforlideligheder**

[udfyldes nationalt]

### **6.3 Opbevaringstid**

[udfyldes nationalt]

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

[udfyldes nationalt]

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

[Udfyldes nationalt]

### **6.6 Regler for destruktions**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

[Udfyldes nationalt]

## **ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Karton til alu/alu blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**Alu/alu blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter.  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn }

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for alu/alu blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramate

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>  
<{fax}>  
<{email}>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter.



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**Alu/alu blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter.  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramate

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn }

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for alu/alu blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>  
<{fax}>  
<{email}>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**Alu/alu blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter.

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

topiramat

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn }

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for alu/alu blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>  
<{fax}>  
<{email}>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg filmovertrukne tabletter.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**Alu/alu blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg filmovertrukne tabletter.  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramát

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn }

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
28 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
50 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
56 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
60 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
100 filmovertrukne tabletter med tørremiddel

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
28 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
50 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
56 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
60 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
100 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSEKATEGORI FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Not applicable

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramát

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
28 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
50 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
56 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
60 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
100 filmovertrukne tabletter med tørremiddel

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramate

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
28 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
50 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
56 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
60 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
100 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSEKATEGORI FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Not applicable

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramát

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
28 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
50 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
56 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
60 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
100 filmovertrukne tabletter med tørremiddel

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
28 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
50 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
56 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
60 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
100 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSEKATEGORI FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Not applicable

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
28 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
50 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
56 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
60 filmovertrukne tabletter med tørremiddel  
100 filmovertrukne tabletter med tørremiddel

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg filmovertrukne tabletter.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg filmovertrukne tabletter  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
28 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
50 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
56 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
60 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.  
100 filmovertrukne tabletter med tørremiddel.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Not applicable

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 15 mg hårde kapsler  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramát

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 hårde kapsler.  
28 hårde kapsler.  
50 hårde kapsler.  
60 hårde kapsler.  
100 hårde kapsler.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 15 mg hårde kapsler

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 15 mg hårde kapsler  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramát

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 hårde kapsler.  
28 hårde kapsler.  
50 hårde kapsler.  
60 hårde kapsler.  
100 hårde kapsler.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Not applicable

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg hårde kapsler  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramát

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 hårde kapsler.  
28 hårde kapsler.  
50 hårde kapsler.  
60 hårde kapsler.  
100 hårde kapsler.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg hårde kapsler

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg hårde kapsler  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramát

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 hårde kapsler.  
28 hårde kapsler.  
50 hårde kapsler.  
60 hårde kapsler.  
100 hårde kapsler.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Not applicable.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Box for plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg hårde kapsler  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 hårde kapsler.  
28 hårde kapsler.  
50 hårde kapsler.  
60 hårde kapsler.  
100 hårde kapsler.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg hårde kapsler

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Plastikbeholder**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg hårde kapsler  
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]  
topiramát

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

[Udfyldes nationalt]

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 hårde kapsler.  
28 hårde kapsler.  
50 hårde kapsler.  
60 hårde kapsler.  
100 hårde kapsler.

[Udfyldes nationalt]

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

[Udfyldes nationalt]

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

[Udfyldes nationalt]

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Not applicable

## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

**Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 25 mg, 50 mg, 100 mg eller 200 mg filmovertrukne tabletter**

**Topimax og tilhørende navne (se bilag I) 15 mg, 25 mg og 50 mg hårde kapsler**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Topiramát

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Topimax til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Topimax
3. Sådan skal du tage Topimax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### **1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

Topimax tilhører en gruppe medicin, der kaldes antiepileptika. Det bruges:

- som eneste medicin til behandling af epilepsi (kramper) hos voksne og børn over 6 år.
- sammen med anden medicin til behandling af epilepsi (kramper) hos voksne og børn over 2 år til at forebygge migræneanfald hos voksne.

### **2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE TOPIMAX**

**Tag ikke Topimax**

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for topiramát eller et af de øvrige indholdsstoffer (se pkt. 6).
- til forebyggelse af migræne hvis du er gravid, eller du er i den fødedygtige alder og ikke bruger effektiv svangerskabsforebyggelse (se sektionen ”Graviditet og amning” for yderligere information).

Hvis du ikke er sikker på, om ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Topimax.

**Vær ekstra forsigtig med at tage Topimax**

Tal med lægen eller apoteket, inden du tager Topimax, hvis du:

- har en nyresygdom, specielt nyresten, eller hvis du er i dialyse.
- tidligere har haft unormale værdier for blodprøver og andre legemsvæsker (metabolisk acidose).
- har en leversygdom.
- har en øjensygdom, specielt grøn stær (glaukom)
- har problemer med højdevæksten

- er på en diæt med højt fedtindhold (ketogen diæt)

Hvis du ikke er sikker på om ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apoteket, før du bruger Topimax.

Det er vigtigt, at du ikke stopper med at tage din medicin uden først at tale med din læge.

Du skal også tale med din læge, før du tager anden medicin, der indeholder topiramat, og som du får i stedet for Topimax.

Du kan muligvis tabe dig, når du tager Topimax, så din vægt skal kontrolleres regelmæssigt, så længe du får medicinen. Hvis du taber for meget i vægt, eller et barn, der får denne medicin, ikke tager nok på i vægt, skal du tale med din læge.

Et lille antal personer, der har været behandlet med antiepileptisk medicin som Topimax, har haft tanker om at gøre skade på sig selv eller begå selvmord. Hvis du på noget tidspunkt har sådanne tanker, skal du straks kontakte din læge.

### **Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud. Topimax og visse andre typer medicin kan påvirke hinanden. Nogle gange er det nødvendigt at justerer dosis af den anden medicin eller af Topimax.

Tal med din læge eller med apoteket, hvis du tager

- anden medicin, der forringer eller nedsætter din dømmekraft, koncentration eller koordinations-evne (f. eks. medicin, der svækker centralnervesystemet, såsom muskelafslappende midler og sovemedicin).
- p-piller. Topimax kan nedsætte virkningen af p-piller.

Tal med din læge, hvis din menstruationsblødning ændrer sig, mens du tager p-piller og Topimax.

Før en liste over al den medicin, du tager. Vis listen til din læge og på apoteket, før du starter med at tage ny medicin.

Andre lægemidler, som du bør tale med din læge eller apoteket om, er anden antiepileptisk medicin, risperidon, lithium, hydrochlorthiazid, metformin, pioglitazon, glibenclamid, amitriptylin, propranolol, diltiazem, venlafaxin og flunarizin.

Hvis du ikke er sikker på, om ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Topimax.

### **Brug af Topimax sammen med mad og drikke**

Du kan tage Topimax i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt. Drik megen væske i løbet af dagen, mens du tager Topimax for at forebygge nyresten. Du bør ikke drikke alkohol, så længe du tager Topimax.

### **Graviditet og amning**

Tal med din læge, før du tager Topimax, hvis du er gravid, prøver at blive gravid eller ammer. Din læge vil beslutte, om du kan tage Topimax. Som med andre antiepileptika er der en risiko for fosterskade, hvis Topimax bruges under graviditet. Vær sikker på, at du er helt klar over risici og fordele ved at bruge Topimax for epilepsi under graviditet.

Du må ikke tage Topimax til forebyggelse af migræne, hvis du er gravid, eller du er i den fødedygtige alder og ikke bruger effektiv svangerskabsforebyggelse.

Hvis du ammer under behandling med Topimax, skal du straks fortælle lægen, hvis dit barn opfører sig unormalt.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Svimmelhed, træthed og synsforstyrrelser kan forekomme under behandling med Topimax. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle. Du må heller ikke arbejde med værktøj eller maskiner uden at tale med lægen først.

Pakningen er forsynet med rød advarselstrekant. Det betyder, at Topimax især i begyndelsen af behandlingen og ved øgning af dosis virker sløvende. Det kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Topimax**

[Udfyldes nationalt]

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE TOPIMAX**

Tag altid Topimax nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

- Tag Topimax nøjagtigt efter lægens anvisning. Lægen vil tit starte med at give dig en lav dosis og langsomt øge dosis til den dosis, som bedst får dine anfald under kontrol.
- Tabletterne skal synkes hele. Undgå at tygge tabletterne, da de efterlader en bitter smag.
- Topimax hårde kapsler kan synkes hele eller kan åbnes forsigtigt og indholdet strøs ud på en teskefuld blød føde. Eksempler på blød føde er æblemos, budding, is, grød, dessert eller yoghurt. Drik et glas vand lige efter for at sikre, at al mad og medicin synkes.
- Hold kapslen således, at du kan læse ordet "TOP".
- Vrid forsigtigt den klare del af kapslen af. Dette kan gøres over den mad, du vil strø medicinen ud over.
- Strø hele kapselindholdet ud på en skefuld af den bløde mad, mens du er opmærksom på, at hele dosis kommer på maden.
- Sørg for at synke hele skefulden med mad og medicin med det samme. Undgå at tygge. Drik et glas vand straks efter for at sikre, at hele blandingen synkes.
- Opbevar aldrig medicin, opblandet med mad, til senere brug.
- Topimax kan tages før, under eller efter et måltid. Drik rigeligt med væske i løbet af dagen for at undgå nyresten, mens du tager Topimax.

### **Hvis du har taget for mange Topimax**

- Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget flere Topimax, end der står i denne information, eller flere end lægen har foreskrevet. Tag pakningen med.
- Du kan føle dig døsigt eller træt, få unormale bevægelser eller problemer med at stå og gå, blive svimmel på grund af lavt blodtryk eller få unormal puls eller anfald.

Overdosering kan ske, hvis du tager anden medicin sammen med Topimax.

### **Hvis du har glemt at tage Topimax**

- Hvis du har glemt en dosis, så tag den så snart, du kommer i tanke om det. Hvis du snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over og fortsæt blot med den sædvanlige dosis. Hvis du glemmer 2 doser eller flere, så kontakt din læge
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Topimax**

Du må kun holde pause eller stoppe behandlingen efter aftale med lægen. Dine symptomer kan komme tilbage. Hvis lægen beslutter at stoppe behandlingen, vil lægen gradvist nedsætte din dosis i løbet af et par dage for at nedsætte risikoen for, at du får kramper.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. BIVIRKNINGER**

Topimax kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af bivirkninger angivet nedenfor er følgende:

- meget almindelig (forekommer hos mere end 1 ud af 10 brugere)
- almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 brugere)
- ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 brugere)
- sjældent (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 brugere)
- meget sjældent (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 brugere)
- ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes fra tilgængelige oplysninger)

### **Meget almindelige bivirkninger:**

- Vægttab
- Prikkende, snurrende fornemmelser i arme og ben
- Døsighed eller søvnighed
- Svimmelhed
- Diarré
- Kvalme
- Tæt, løbende næse og ondt i halsen
- Træthed
- Depression

### **Almindelige bivirkninger:**

- Påvirkning af humør eller adfærd, f.eks. følelse af vrede, nervøsitet eller tristhed
- Vægtstigning
- Nedsat eller mistet appetit
- Nedsat antal af røde blodceller
- Påvirkning af tankevirksomhed og opmærksomhed, som f.eks. forvirring, koncentrationsproblemer, hukommelsesbesvær eller langsom tankevirksomhed
- Sløret tale
- Klodsethed eller gangproblemer
- Ufrivillige rystelser i arme, hænder eller ben
- Nedsat følesans eller nedsat følelse ved berøring
- Ufrivillige øjenbevægelser
- Påvirket smagssans
- Synsforstyrrelser, sløret syn, dobbeltsyn
- Ringen for ørerne
- Ørepine
- Stakåndethed
- Næseblod
- Opkastning
- Forstoppelse
- Mavepine
- Fordøjelsesbesvær
- Mundtørhed



- Snurren og følelsesløshed i munden
- Nyresten
- Hyppig vandladning
- Smertefuld vandladning
- Hårtab
- Hududslæt og/eller kløende hud
- Ledsmerter
- Muskelkramper, muskeltrækninger eller muskelsvaghed
- Brystsmerter
- Feber
- Kraftesløshed
- Generel utilpashed
- Allergisk reaktion

#### **Ikke almindelige bivirkninger:**

- Krystaller i urinen
- Unormale blodtal, f.eks. nedsat antal hvide blodlegemer eller blodplader eller øget antal eosinofile blodlegemer
- Uregelmæssig eller langsom hjerterytme (puls)
- Hævede lymfeknuder på halsen, i armhulerne eller i lysken
- Flere anfald
- Taleproblemer
- Savlen
- Rastløshed eller øget mental og fysisk aktivitet
- Bevidstløshed
- Besvimelse
- Langsomme eller mindre bevægelser
- Forstyrret eller dårlig søvn
- Nedsat eller ændret lugtesans
- Problemer med håndskrift
- Følelse af bevægelse under huden
- Øjenproblemer f.eks. tørre øjne, lysfølsomhed, ufrivillige trækninger, tåreflåd og nedsat syn
- Nedsat hørelse eller tab af hørelsen
- Hæshed
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Luft i maven
- Halsbrand
- Tab af berøringsfølelsen i munden
- Blødende gummer
- Mærhedsfølelse eller oppustethed
- Smerte- eller brændende følelse i munden
- Dårlig ånde
- Ufrivillig vandladning og/eller afføring
- Påtrængende vandladningstrang
- Smerter i nyreområdet og/eller blæren pga. nyresten
- **Nedsat eller mistet evne til at svede**
- Misfarvning af huden
- Lokaliseret hævelse i huden
- Hævelser af ansigtet
- Hævelse af leddene
- Muskel- og knoglestivhed
- **Øget** syreindhold i blodet
- Nedsat kaliumindhold i blodet

- Øget appetit
- Øget tørst og tendens til at drikke unormalt store mængder væske
- Lavt blodtryk eller blodtryksfald, når man rejser sig op
- Hedeture
- Influenzalignende symptomer
- Kolde hænder og fødder
- Indlæringsproblemer
- Seksuelle forstyrrelser (rejsningsproblemer, tab af lyst til sex)
- Hallucinationer
- Nedsat mundtlig kommunikation

#### **Sjældne bivirkninger:**

- Ekstrem hudfølsomhed
- Nedsat lugtesans
- **Glaucoma (grøn stær), hvor udløb af væske i øjet er hindret. Det forårsager forhøjet tryk i øjet, smerte og nedsat syn.**
- For meget syre i blodet (renal tubular acidose)
- Alvorlige hudreaktioner f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, en livstruende hudreaktion, hvor det øverste hudlag løsner sig fra det nederste, og erythema multiforme, en reaktion med hævede røde pletter, som kan danne blister
- Lugt
- Hævelse omkring øjnene
- Raynauds syndrom, en lidelse, der påvirker blodkarrene i fingre, tær og ører og forårsager smerte og kuldefølelse
- Aflejring af kalk i vævene (calcinosis)

#### **Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt.**

- Maculopati, en sygdom i maculaen, der er den lille plet på nethinden, hvor synet er størst. Du skal kontakte din læge, hvis du oplever en ændring i eller nedsættelse af dit syn.
- Hævelse af øjets bindehinde
- Toksisk epidermal nekrolyse, som er en mere alvorlig form for Stevens-Johnsons syndrom (se ikke almindelige bivirkninger).

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. OPBEVARING**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Topimax efter den udløbsdato, der står på pakningen.

[Udfyldes nationalt]

## **6. YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Topimax indeholder:**

Aktivt stof: Topiramat.

- Hver Topimax filmovertrukne tablet indeholder 25, 50, 100, 200 mg topiramat.
- Hver Topimax hård kapsel indeholder 15, 25, 50 mg topiramat.

Øvrige indholdsstoffer:

[Udfyldes nationalt]

### **Udseende og pakningsstørrelser**

[Udfyldes nationalt]

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

[Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

### **Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:**

<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>

<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>

### **Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }**

[Udfyldes nationalt]