

**BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTE VAN DE  
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR  
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<b>EU/EEA lidstaat</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Fantasiennaam</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Toedieningsweg</b>
Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Oostenrijk	Topamax 100 mg – Filmtabletten	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Oostenrijk	Topamax 200 mg - Filmtabletten	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Oostenrijk	Topamax 25 mg - Filmtabletten	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Oostenrijk	Topamax 50 mg - Filmtabletten	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Oostenrijk	Topamax 15 mg - Granulat in Kapseln	15 milligram	Granulaat in capsule	Oraal gebruik
Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Oostenrijk	Topamax 25 mg - Granulat in Kapseln	25 milligram	Granulaat in capsule	Oraal gebruik
Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH - Pfarrgasse 75 A-1232 Wien, Oostenrijk	Topamax 50 mg - Granulat in Kapseln	50 milligram	Granulaat in capsule	Oraal gebruik
België	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, België	Topamax 15mg harde capsules	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, België	Topamax 25mg harde capsules	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, België	Topamax 50mg harde capsules	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, België	Topamax 100mg tabletten	100 milligram	Tablet	Oraal gebruik
België	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, België	Topamax 200mg tabletten	200 milligram	Tablet	Oraal gebruik
België	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, België	Topamax 25mg tabletten	25 milligram	Tablet	Oraal gebruik
België	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 B-2600 Berchem, België	Topamax 50mg tabletten	50 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Bulgarije	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI	TOPAMAX	15 milligram	Capsule	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenië				
Bulgarije	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX	25 milligram	Capsule	Oraal gebruik
Bulgarije	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX	100 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Bulgarije	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX	25 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Bulgarije	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. - SI Smartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX	50 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	TOPAMAX 100 mg tabs	100 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	TOPAMAX 200 mg tabs	200 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	TOPAMAX 25 mg tabs	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Cyprus	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	TOPAMAX 50 mg tabs	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Cyprus	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	TOPAMAX 15 mg Sprinkles	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Cyprus	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	TOPAMAX 25 mg Sprinkles	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Cyprus	Janssen-Cilag International NV - BE	TOPAMAX 50 mg	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	Sprinkles			
Tsjechië	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 100 mg	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Tsjechië	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 25 mg	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Tsjechië	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 50 mg	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Tsjechië	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 15 mg	15 milligram	Capsule	Oraal gebruik
Tsjechië	Janssen-Cilag s.r.o – CZ Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5	Topamax 25 mg	25 milligram	Capsule	Oraal gebruik
Denemarken	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Denemarken	Topimax	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Denemarken	Topimax	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Denemarken	Topimax	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Denemarken	Topimax	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Denemarken	Topimax	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Denemarken	Topimax	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Janssen-Cilag A/S - DK Hammerbakken 19, 3460 Birkerød, Denemarken	Topimax	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Estland	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Litouwen	TOPAMAX 100 MG	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Estland	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Litouwen	TOPAMAX 200 MG	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Estland	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Litouwen	TOPAMAX 25 MG	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Estland	UAB Johnson & Johnson - LT Geležinio Vilko g. 18A LT-08104 Vilnius Litouwen	TOPAMAX 50 MG	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 15 mg kapseli, kova	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8	Topimax 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	02130 Espoo Finland				
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 25 mg kapseli, kova	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Janssen-Cilag OY – FI Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo Finland	Topimax 50 mg kapseli, kova	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	EPITOMAX 100 MG, COMPRIME PELLICULE	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	EPITOMAX 200 MG, COMPRIME PELLICULE	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	EPITOMAX 50 MG, COMPRIME PELLICULE	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	EPITOMAX 15 MG, GELULE	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	EPITOMAX 25 MG, GELULE	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk				
Frankrijk	Janssen-Cilag S.A. – FR 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 ISSY-Les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	EPITOMAX 50 MG, GELULE	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramax-Cilag 25 mg Hartkapseln	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramax-Janssen 25 mg Hartkapseln	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramax-Cilag 50 mg Hartkapseln	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramax-Janssen 50 mg Hartkapseln	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topamax 100 mg Filmtabletten	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramax-Janssen 100 mg Filmtabletten	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	TOPAMAX MIGRÄNE 100 mg Filmtabletten	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramax - Cilag 100 mg Filmtabletten	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE	Topiramax-Cilag 100 mg	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Filmtabletten			
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topamax 200 mg Filmtabletten	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	TOPAMAX MIGRÄNE 200 mg Filmtabletten	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramate - Cilag 200 mg Filmtabletten	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramate-Cilag 200 mg Filmtabletten	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramate-Janssen 200 mg Filmtabletten	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topamax 25 mg Filmtabletten	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	TOPAMAX MIGRÄNE 25 mg Filmtabletten	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramate-Cilag 25 mg Filmtabletten	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramate-Janssen 25 mg Filmtabletten	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topamax 50 mg Filmtabletten	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik



<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	41470 Neuss, Duitsland				
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	TOPAMAX MIGRÄNE 50 mg Filmtabletten	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramat-Cilag 50 mg Filmtabletten	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topiramat-Janssen 50 mg Filmtabletten	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topamax 25 mg Kapseln	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	TOPAMAX MIGRÄNE 25 mg Hartkapseln	25 milligram	Capsule	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	Topamax 50 mg Kapseln	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH - DE Raiffeisenstr. 8 41470 Neuss, Duitsland	TOPAMAX MIGRÄNE 50 mg Hartkapseln	50 milligram	Capsule	Oraal gebruik
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Griekenland	TOPAMAC	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Griekenland	TOPAMAC	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. –	TOPAMAC	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Griekenland				
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Griekenland	TOPAMAC	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Griekenland	TOPAMAC	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Griekenland	TOPAMAC	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. – GR 56 Eirinis Avenue 56, Pefki, 15121, Griekenland	TOPAMAC	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Hongarije	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Hongarije	Topamax 100 mg film- coated tablet	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Hongarije	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Hongarije	Topamax 200 mg film- coated tablets	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Hongarije	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Hongarije	Topamax 25 mg film- coated tablet	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Hongarije	Janssen-Cilag Kft. - HU 2045 Törökbálint Tó park, Hongarije	Topamax 50 mg film- coated tablet	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 15 mg hylki, hörð	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
IJsland	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 25 mg hylki, hörð	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
IJsland	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 50 mg hylki, hörð	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
IJsland	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 100 mg filmuhúðaðar töflur	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 200 mg filmuhúðaðar töflur	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 25 mg filmuhúðaðar töflur	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Janssen-Cilag AB - SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 50 mg filmuhúðaðar töflur	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX 100 mg Tablets	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX 25 mg Tablets	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Janssen-Cilag Limited - GB	TOPAMAX Sprinkle	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Verenigd Koninkrijk	Capsules 15 mg.			
Ierland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg.	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Ierland	Janssen-Cilag Limited - GB Saunderton High Wycombe Buckinghamshire HP14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italy	TOPAMAX 15 mg capsule rigide, 60 capsule	15 milligram	Capsules, hard	Oraal gebruik
Italië	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	TOPAMAX 100 mg compresse rivestite con film, 60 compresse	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	EPITOMAX 100 mg compresse rivestite con film, 60 compresse	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	TOPAMAX 200 mg compresse rivestite con film, 60 compresse	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	EPITOMAX 200 mg compresse rivestite con film, 60 compresse	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<b><u>EU/EEA lidstaat</u></b>	<b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkte</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toedieningsweg</u></b>
Italië	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	TOPAMAX 25 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	EPITOMAX 25 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	TOPAMAX 300 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	300 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	EPITOMAX 300 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	300 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	TOPAMAX 400 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	400 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	EPITOMAX 400 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	400 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	TOPAMAX 50 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	J.C. Healthcare srl – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	EPITOMAX 50 mg comprese rivestite con film, 60 compresse	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	TOPAMAX 25 mg capsule rigide, 60 capsule	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Janssen-Cilag SpA – IT Via Michelangelo Buonarroti n. 23 Cologno Monzese, 20093, Milano, Italië	TOPAMAX 50 mg capsule rigide, 60 capsule	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litouwen	Topamax 100 mg coated tablets	100 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litouwen	Topamax 25 mg coated tablets	25 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litouwen	Topamax 50 mg coated tablets	50 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litouwen	Topamax 15 mg sprinkle capsules	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Letland	UAB Johnson & Johnson - LT Šeimyniškių g.1A, LT-09312 Vilnius, Litouwen	Topamax 25 mg sprinkle capsules	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Litouwen	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Litouwen	Topamax	100 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Litouwen	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Litouwen	Topamax	200 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Litouwen	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Litouwen	Topamax	25 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Litouwen	UAB Johnson & Johnson Šeimyniškių g. 1A, LT-09312 Vilnius, Litouwen	Topamax	50 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE	Topamax gélules 15 mg	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

<b><u>EU/EEA lidstaat</u></b>	<b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkte</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toedieningsweg</u></b>
	Roderveldlaan 1 2600 Berchem, België				
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, België	Topamax comprimés 100 mg	100 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, België	Topamax comprimés 200 mg	200 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, België	Topamax comprimés 25 mg	25 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, België	Topamax comprimés 50 mg	50 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, België	Topamax gélules 25 mg	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Luxemburg	Janssen-Cilag NV – BE Roderveldlaan 1 2600 Berchem, België	Topamax gélules 50 mg	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	Topamax	100 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	Topamax	200 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	Topamax	25 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	Topamax	50 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	Topamax	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	Topamax	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Malta	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België	Topamax	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Nederland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg	Topamax omhulde tabletten 100 mg, omhulde tabletten	100 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Nederland				
Nederland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Nederland	Topamax omhulde tabletten 200 mg, omhulde tabletten	200 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Nederland	Topamax omhulde tabletten 25 mg, omhulde tabletten	25 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Nederland	Topamax omhulde tabletten 50 mg, omhulde tabletten	50 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Nederland	Topamax Sprinkle capsules 15 mg, capsules	15 milligram	Capsule	Oraal gebruik
Nederland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Nederland	Topamax Sprinkle capsules 25 mg, capsules	25 milligram	Capsule	Oraal gebruik
Nederland	Janssen-Cilag BV – NL Dr. Paul Janssenweg 150 PO Box 90240 5000 LT Tilburg Nederland	Topamax Sprinkle capsules 50 mg, capsules	50 milligram	Capsule	Oraal gebruik



<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Noorwegen	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noorwegen	Topimax 15 mg Kapsel, hard	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noorwegen	Topimax 25 mg Kapsel, hard	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noorwegen	Topimax 50 mg Kapsel, hard	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noorwegen	Topimax 100 mg Tabletter filmdrasjert	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noorwegen	Topimax 200 mg Tabletter filmdrasjert	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noorwegen	Topimax 25 mg Tabletter filmdrasjert	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Janssen-Cilag AS – NO Hoffsveien 1D 0275 Oslo Noorwegen	Topimax 50 mg Tabletter filmdrasjert	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Topamax 100 mg tabletki powlekane	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Topamax 200 mg tabletki powlekane	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30	Topamax 25 mg tabletki powlekane	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	B-2340 Beerse België				
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Topamax 50 mg tabletki powlekane	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Topamax , 15 mg kapsulki	15 milligram	Capsule	Oraal gebruik
Polen	Janssen-Cilag International NV - BE Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Topamax , 25 mg kapsulki	25 milligram	Capsule	Oraal gebruik
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT	Topamax	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</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	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. – PT Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo 2734-503 Barcarena Portugal	Topamax	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Roemenië	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX 100 tablets	100 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Roemenië	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX 200 tablets	200 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Roemenië	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX 25 tablets	25 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Roemenië	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX 50 tablets	50 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Roemenië	Johnson & Johnson, d.o.o. – SI Smartinska cesta 53, Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX sprinkle caps	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

<b><u>EU/EEA lidstaat</u></b>	<b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkte</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toedieningsweg</u></b>
Slowakije	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slowakije	Topamax 15 mg cps	15 milligram	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Slowakije	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slowakije	Topamax 25 mg cps	25 milligram	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Slowakije	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slowakije	Topamax 100	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Slowakije	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slowakije	Topamax 200	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Slowakije	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slowakije	Topamax 25	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Slowakije	Johnson & Johnson, s.r.o – SK Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slowakije	Topamax 50	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Slovenië	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX 100 mg filmsko obložene tablete	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Slovenië	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX 200 mg filmsko obložene tablete	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Slovenië	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih	TOPAMAX 25 mg	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<b><u>EU/EEA lidstaat</u></b>	<b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkte</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toedieningsweg</u></b>
	in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenië	filmsko obložene tablete			
Slovenië	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX 50 mg filmsko obložene tablete	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Slovenië	Johnson & Johnson, Prodaja medicinskih in farmacevtskih izdelkov, d.o.o. – SI Šmartinska 53, Ljubljana, Slovenië	TOPAMAX 15 mg kapsule	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanje	TOPAMAX 100 mg Comprimidos recubiertos	100 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanje	TOPAMAX 200 mg Comprimidos recubiertos	200 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanje	TOPAMAX 25 mg Comprimidos recubiertos	25 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanje	TOPAMAX 50 mg Comprimidos recubiertos	50 milligram	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanje	TOPAMAX DISPERSABLE 15 mg, cápsulas	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanje	TOPAMAX DISPERSABLE 25 mg, cápsulas	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Janssen-Cilag S.A. – ES Paseo de las DoceEstrellas, 5-7 28042 Madrid, Spanje	TOPAMAX DISPERSABLE 50 mg, cápsulas	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 15 mg kapslar, hårda	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

<b><u>EU/EEA lidstaat</u></b>	<b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkte</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toedieningsweg</u></b>
Zweden	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 25 mg kapslar, hårda	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 50 mg kapslar, hårda	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 100 mg tabletter, filmdragerade	100 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 200 mg tabletter, filmdragerade	200 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 25 mg tabletter, filmdragerade	25 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Janssen-Cilag AB – SE Box 7073 192 07 Sollentuna, Zweden	Topimax 50 mg tabletter, filmdragerade	50 milligram	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX 100 mg Tablets	100 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX 200 mg Tablets	200 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX 25 mg Tablets	25 milligram	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ	TOPAMAX 50 mg Tablets	50 milligram	Tablet	Oraal gebruik

<u>EU/EEA lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Verenigd Koninkrijk				
Verenigd Koninkrijk	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX Sprinkle Capsules 15 mg	15 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX Sprinkle Capsules 25 mg	25 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Janssen-Cilag Limited – GB Saunderton High-Wycombe Buckinghamshire HP 14 4HJ Verenigd Koninkrijk	TOPAMAX Sprinkle Capsules 50 mg	50 milligram	Capsule, hard	Oraal gebruik

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE  
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**



## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN TOPAMAX EN GEASSOCIEERDE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Topiramaat is een sulfamaatgesubstitueerde monosacharide. Topiramaat versterkt door  $\gamma$ -aminobutyraat geactiveerde chloridekanalen en remt de excitatoire neurotransmissie, doordat het inwerkt op de kaïnate subtypen van glutamaatreceptoren en  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionzuurreceptoren. Topiramaat remt ook bepaalde iso-enzymen van koolzuuranhydrase.

De harmonisering van topiramaat, dat in de EU-lidstaten, Noorwegen en IJsland in de handel wordt gebracht, is van toepassing op twee preparaten:

- tabletten (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg),
- capsules (15 mg, 25 mg, 50 mg).

Het CHMP heeft een aantal domeinen van disharmonie in de productinformatie voor topiramaat beoordeeld en de herziene productinformatie (PI) is goedgekeurd. De belangrijkste domeinen voor harmonisatie waren de volgende:

#### 4.1 – Therapeutische indicaties

##### Monotherapie bij epilepsie

Het bewijs van de werkzaamheid en veiligheid van topiramaat als monotherapie bij de behandeling van epilepsie is opgesteld op basis van vier gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken.

Bij patiënten bij wie de diagnose voor het eerst is gesteld, liet topiramaat in twee (TOPMAT-EPMN-105 en TOPMAT-EPMN-106) van de drie verrichte onderzoeken een voordeel zien als monotherapie. Het TOPMAT-EPMN-105-onderzoek leverde bewijs ter ondersteuning van uitbreiding naar de bredere indicatie ‘epilepsie’, aangezien dit het enige onderzoek is dat patiënten omvatte met een verscheidenheid aan syndromen van epileptische aanvallen, anders dan partieel beginnende aanvallen. Hier omvatten de onderzoeken naar de typen aanvallen zowel partiële insulden (gedefinieerd als partieel, complex partieel of partieel, zich ontwikkelend tot secundair gegeneraliseerde aanvallen) als gegeneraliseerde insulden (gedefinieerd als gegeneraliseerde tonisch-klonische, tonische of klonische insulden).

Het onderzoek naar topiramaat als monotherapie bij de pediatrie populatie had betrekking op een minderheid (~20 %) van de in de gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken van topiramaat als monotherapie beoordeelde patiënten, die jonger was dan 16 jaar. In de klinische ontwikkeling van topiramaat als monotherapie zijn circa 300 patiënten tussen 6 en 16 jaar oud opgenomen. De resultaten van covariante analyses in de TOPMAT-EPMN-104-, TOPMAT-EPMN-105- en TOPMAT-EPMN-106- onderzoeken duiden erop dat de werkzaamheid van monotherapie met topiramaat niet op grond van de leeftijd verschilde. Er zijn geen gegevens die onderbouwen dat topiramaat werkzaam is als monotherapie bij patiënten jonger dan 6 jaar.

Na bespreking van de verwoording van deze indicatie was het CHMP van mening dat de volgende tekst aanvaardbaar was voor het gebruik van topiramaat als monotherapie bij epilepsie:

*“Monotherapie bij volwassenen, jongvolwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met partiële aanvallen van epilepsie, met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen, en primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen.”*

##### Adjuvante therapie voor kinderen en volwassenen met epilepsie

De voorgestelde indicatie van de adjuvante therapie is goedgekeurd in alle 29 landen die betrokken zijn bij de Artikel 30-procedure. Er zijn in totaal negen onderzoeken verricht en voorgelegd om de werkzaamheid van topiramaat als add-ontherapie (adjuvante therapie) te verkennen. De klinische

ontwikkeling in het algemeen voldoet op de belangrijkste punten aan het CHMP-richtsnoer inzake het klinisch onderzoek van geneesmiddelen bij de behandeling van epileptische aandoeningen.

- Partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen  
De resultaten van zes gecontroleerde onderzoeken duiden erop dat adjuvante therapie met topiramaat bij volwassenen een significant therapeutisch voordeel heeft bij het beheersen van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie. De werkzaamheid van topiramaat bij het verminderen van de frequentie van de aanvallen was in alle zes de onderzoeken consistent bij een groot aantal patiënten dat aan deze onderzoeken deelnam.

Er zou zowel een klinisch als statistisch significant bewijs blijken te zijn van de werkzaamheid met topiramaat als add-ontherapie bij veelgebruikte anti-epileptica bij indicaties van partieel beginnende aanvallen. Dit bewijs wordt verder gestaafd door het geringe aantal gevallen van voortijdige beëindiging wegens gebrek aan werkzaamheid. Het CHMP beschouwde dit als voldoende ondersteuning voor het gebruik van topiramaat als adjuvante therapie bij volwassenen met partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie.

Het bewijs van de werkzaamheid van topiramaat als adjuvante therapie bij pediatrie patiënten bij partieel beginnende aanvallen, met of zonder gegeneraliseerde aanvallen, is afgeleid uit een multicentrisch, placebogecontroleerd onderzoek (YP). Hoewel er geen statistische significantie wordt bereikt in een bepaalde leeftijdsgroep van 2-5 jaar, 6-9 jaar, 10-15 jaar en  $\geq 16$  jaar, is de algemene trend in elke leeftijdsgroep numerieke superioriteit ten opzichte van placebo. De resultaten zijn opgesteld voor het gehele cohort en lieten een statistisch significant behandelingseffect zien bij de gehele pediatrie groep patiënten. Dit lijkt de voorgestelde indicatie te ondersteunen van topiramaat als adjuvante therapie van partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen, bij de pediatrie populatie.

- Adjuvante therapie voor primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en kinderen

Twee onderzoeken, YTC en YTC-E, verkenden de werkzaamheid van topiramaat als adjuvante therapie bij patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. Het ene onderzoek werd verricht in de VS en Costa Rica en het andere in Europa. Topiramaat liet een afname zien van de primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, zowel in het onderzoek in de VS en Costa Rica als toen beide onderzoeken werden gecombineerd. De resultaten van het Europese experimentele onderzoek waren niet doorslaggevend, hoofdzakelijk doordat de placeborespons groter was dan verwacht. De vergunninghouder rechtvaardigt dit verschil door te stellen dat de onbalans in het aantal aanvallen bij baseline, de ernst van de aanvallen en het selectieve aantal gevallen van vroegtijdige beëindiging bij de groepen bijgedragen kunnen hebben tot de onderschatting van de werkzaamheid van topiramaat. Deze uitleg werd als redelijk aangemerkt en de voorgestelde indicatie voor het gebruik van topiramaat als adjuvante therapie bij volwassenen met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen kan worden beschouwd als voldoende ondersteund.

Het bewijs om het gebruik bij kinderen met partiële gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen te ondersteunen is afkomstig uit het YTC- en het YTC-E-onderzoek. De vergunninghouder heeft voor elk onderzoek de analyse van de gegevens per leeftijdsgroep geleverd. Hoewel er geen statistische significantie wordt bereikt in een bepaalde leeftijdsgroep van 2-5 jaar, 6-9 jaar, 10-15 jaar en  $\geq 16$  jaar, is de algemene trend in elke leeftijdsgroep numerieke superioriteit ten opzichte van placebo.

De resultaten van de ANVOCA-modellen duiden erop dat leeftijd geen gevolgen heeft voor het behandelingseffect ( $p$ -waarde  $\geq 0,20$ ) voor alle drie de soorten aanvallen (partieel beginnende aanvallen, partiële gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen of het lennoxsyndroom). Er is echter geen fysiologische of farmacologische reden om aan te nemen dat het werkingsmechanisme van het geneesmiddel of de pathofysiologie van de ziekte anders zou zijn bij een kind van 2 jaar dan bij een

kind van 10 jaar. Daarom kan redelijkerwijs worden aangenomen dat als de werkzaamheid bij de pediatrie populatie bij een bepaalde indicatie in het algemeen is aangetoond, deze resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar een bepaalde lagere leeftijdsgrens. Er is ontegenzeggelijk statistisch significant bewijs van de werkzaamheid gezien bij de pediatrie populatie als geheel om de indicatie ‘adjuvante therapie’ te ondersteunen bij kinderen met partieel beginnende aanvallen, partiële gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen of aanvallen van het type lennoxsyndroom. Aan de klinische experimentele onderzoeken deden kinderen mee vanaf een leeftijd van 2 jaar.

Daarom ondersteunde het CHMP de geharmoniseerde indicatie voor adjuvante therapie met topiramaat bij partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, of bij primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en bij de pediatrie populatie:

*”Adjuvante therapie voor volwassenen, jongvolwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder met partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, of met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen.....”*

### **Aanvallen behorend bij het lennoxsyndroom**

Het gebruik van topiramaat als add-ontherapie bij patiënten (volwassenen en kinderen) met het lennoxsyndroom die behandeld werden met maximaal twee anti-epileptica, wordt ondersteund door slechts één, gecontroleerd, tamelijk kort onderzoek. De door de vergunninghouder aangevoerde rechtvaardiging dat deze tekortkoming te wijten is aan de beperkte aantallen beschikbare proefpersonen en gekwalificeerde onderzoekscentra werd als aanvaardbaar aangemerkt. De resultaten van dit onderzoek versterken de resultaten die zijn afgeleid uit het YP-onderzoek bij kinderen met partieel beginnende aanvallen.

Hoewel in een bepaalde pediatrie leeftijdsgroep geen statistische significantie wordt bereikt, is de algemene trend in elke leeftijdsgroep numerieke superioriteit ten opzichte van placebo.

Daarom heeft het CHMP de volgende geharmoniseerde indicatie voor de behandeling van aanvallen behorend bij het lennoxsyndroom goedgekeurd. In het belang van de consistentie is overeengekomen om beide indicaties voor adjuvante therapie als volgt samen te voegen:

*”Adjuvante therapie bij kinderen van 2 jaar en ouder, jongvolwassenen en volwassenen met partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, of met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en voor de behandeling van aanvallen behorend bij het lennoxsyndroom.”*

### **Migraineprofylaxe**

In de populatie van volwassenen liet topiramaat in doses gelijk aan of hoger dan 100 mg grotere afnamen van het aantal migraineaanvallen per maand zien dan placebo. In twee van de vier onderzoeken waren deze verschillen statistisch significant. Belangrijke secundaire resultaten (responder rate, aantal migraineaanvallen, gebruik van rescuemedicatie) lieten een consistente respons zien. De 200 mg dosis leek geen extra voordeel te bieden. In een van de onderzoeken (TOPMAT-MIGR-003), waarin topiramaat werd vergeleken met propranolol, is een gelijksoortig werkzaamheidsprofiel waargenomen.

Deze resultaten kunnen worden aangemerkt als voldoende om de voorgestelde indicatie te ondersteunen. Deze indicatie wordt onderschreven door de huidige aanbevelingen van de *task force* van de European Federation of Neurological Societies (EFNS) (2006), die topiramaat beschouwt als een passende eerstelijns profylactische medicatie voor migraine, gebaseerd op wetenschappelijk bewijs afkomstig uit klinisch experimenteel onderzoek en op eensgezindheid van de deskundigen van de EFNS.

In bepaalde landen is topiramaat goedgekeurd als tweedelijns profylactische medicatie voor migraine. De vergunninghouder was het niet eens met dit voorstel en stelde dat voor alle experimentele onderzoeken gold dat het geen vereiste was dat profylactische medicaties voor migraine bij de patiënten hadden gefaald. De experimentele onderzoeken waren inderdaad niet specifiek opgezet voor

de werving van resistente patiënten, hoewel er beperkte informatie beschikbaar is over het soort patiënten dat uiteindelijk aan deze onderzoeken deelnam (niet eerder behandelde patiënten ten opzichte van eerder behandelde/resistente patiënten).

Na een uitgebreide discussie over het gebruik van topiramaat bij migraineprofylaxe heeft het CHMP de volgende tekst als aanvaardbaar aangemerkt:

*“Topiramaat is geïndiceerd voor de profylaxe van migrainehoofdpijn bij volwassenen na zorgvuldige afweging van mogelijke andere behandelingsmogelijkheden. Topiramaat is niet geïndiceerd voor acute behandeling.”*

## **4.2 – Dosering**

### **Monotherapie voor kinderen en volwassenen met epilepsie**

Met betrekking tot de dosering van topiramaat zijn de titratieschema's bij monotherapie en adjuvante therapie in rubriek 4.2 (Dosering) van de samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) van de verschillende lidstaten consistent, hoewel er verschillen zijn, afhankelijk van het leeftijdsbereik voor gebruik.

Het CHMP heeft de aanbevolen dosering van 100-200 mg/dag bij monotherapie als de eerste doeldosis en de maximale dagelijkse dosis van 500 mg/dag bij monotherapie bij volwassenen, en de eerste doeldosis van 100 mg/dag, afhankelijk van de klinische respons, bij kinderen van 6 jaar en ouder, bekrachtigd.

### **Adjuvante therapie voor kinderen en volwassenen met epilepsie**

- Partieel beginnende aanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, of
- aanvallen behorend bij het lennoxsyndroom.

Het CHMP heeft een effectief dosisbereik bekrachtigd van 200-400 mg/dag voor volwassenen. De maximale wekelijkse oplopende dosistitratie is gewijzigd van 100 mg/dag in 50 mg/dag. Het CHMP stemde in met de volgende verwoording voor volwassenen:

*“Volwassenen*

*De behandeling moet beginnen met 's avonds 25-50 mg voor een periode van één week. Het gebruik van lagere startdoses is gemeld, maar is niet systematisch onderzocht. Vervolgens moet de dosis met tussenpozen van één week of twee weken met 25-50 mg/dag worden verhoogd, verdeeld over twee innamen. Bij sommige patiënten wordt werkzaamheid bereikt met een dosis van eenmaal daags.*

*In klinische experimentele onderzoeken als adjuvante therapie was 200 mg de laagste werkzame dosis. De gebruikelijke dagelijkse dosis is 200-400 mg, verdeeld over twee innamen.”*

Het CHMP heeft de aanbevolen totale dagelijkse dosis van circa 5-9 mg/kg/dag, verdeeld over twee innamen, als adjuvante therapie bij de pediatrie populatie (kinderen van 2 jaar en ouder) bekrachtigd.

Er zijn dosisaanbevelingen gedaan voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Voor ouderen is geen dosisaanpassing aanbevolen, mits de nierfunctie intact is. Er is ook informatie verstrekt over de dosering bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

### **Migraineprofylaxe**

Het CHMP heeft de voorgestelde dosistitratie bekrachtigd van 25 mg/dag gedurende één week, met wekelijkse verhogingen van 25 mg.

In de migraineonderzoeken is geen onderzoek gedaan bij pediatrie proefpersonen en daarom wordt er geen uitspraak gedaan over de werkzaamheid of veiligheid.

### **4.3 – Contra-indicaties**

Het CHMP beschouwde een contra-indicatie voor het gebruik van topiramaat bij de **indicatie ‘epilepsie’** bij zwangerschap en vruchtbare vrouwen die geen effectieve anticonceptiemethode toepassen, niet als gerechtvaardigd. In rubriek 4.6 is een passend advies opgenomen over de risico's van de behandeling voor de moeder en het ongeboren kind en de risico's van het niet behandelen van epilepsie tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken).

In de rubrieken 4.3 en 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken is een contra-indicatie opgenomen voor het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap en door vruchtbare vrouwen wanneer zij geen werkzame anticonceptiemethode toepassen.

### **4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Stemmingsstoornissen/depressie en de neiging tot suïcide, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom en metabole acidose zijn als ernstig risico in het risicobeheersplan (RBP) opgenomen en geïdentificeerd. Ook zijn er waarschuwingen opgenomen dat topiramaat met voorzichtigheid moet worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen of behandelingen die een risicofactor voor het optreden van metabole acidose meebrengen, en ook dat de voorgeschiedenis van oogziekten van de patiënt in overweging moet worden genomen wanneer een behandeling met topiramaat wordt ingesteld.

Opgemerkt wordt dat gewichtsverlies bij bepaalde patiënten een relevant kenmerk is van de behandeling met topiramaat. Er is een waarschuwing opgenomen dat patiënten die langdurig met topiramaat behandeld worden, regelmatig gewogen moeten worden en gecontroleerd moeten worden op aanhoudend gewichtsverlies.

Het is niet volledig opgehelderd of topiramaat enig effect kan hebben op de botten (d.w.z. behalve zoals beschreven bij metabole acidose) en dientengevolge ook van invloed kan zijn op de groei. Naar verwachting zullen pediatrie gegevens in de nabije toekomst worden beoordeeld. Op dit moment lijken er geen aanvullende maatregelen nodig.

Bovendien ondersteunde het CHMP het schrappen van elke vermelding van de onderlinge uitwisselbaarheid van verschillende topiramaatpreparaten bij individuele patiënten uit de productinformatie.

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

Er zijn gegevens opgesteld die de voorgestelde tekst over de mogelijke interacties van topiramaat met orale anticonceptiemiddelen en risperidon ondersteunen. In het epilepsieonderzoek zou er sprake lijken te zijn van een afname van alle gemeten parameters ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  en AUC) voor ethinyloestradiol bij gelijktijdige toediening van topiramaat. Er is een passende waarschuwing opgenomen over de mogelijkheid van afgenomen anticonceptieve werkzaamheid en toegenomen kans op een doorbraakbloeding bij patiënten die orale anticonceptiva in combinatie met Topamax gebruiken en deze waarschuwing wordt door het CHMP ondersteund.

Er lijkt geen statistisch significant verschil te zijn in de plasmaconcentratie van risperidon wanneer dit middel door gezonde proefpersonen of door patiënten met een bipolaire stoornis gelijktijdig wordt gebruikt met topiramaat. De voorgestelde verwoording van de samenvatting van de productkenmerken is een afspiegeling van het niet-significante verschil in concentratie dat is waargenomen. Er wordt dan ook geconcludeerd dat het onwaarschijnlijk is dat de interactie klinische significantie heeft. Aangezien er een toename van het aantal ongewenste voorvallen (en van de ongewenste voorvallen die leidden tot vroegtijdige beëindiging) is waargenomen wanneer risperidon en topiramaat gelijktijdig worden gebruikt, is de verwoording van deze subrubriek enigszins gewijzigd. Het CHMP beschouwt de voorgestelde verwoording van deze rubriek als aanvaardbaar.

Bovendien is er in de productinformatie een verklaring opgenomen over de interactie tussen topiramaat en sint-janskruid.

#### **4.6 – Zwangerschap en borstvoeding**

De vergunninghouder heeft een overzicht verstrekt van de gegevensverzamelingen uit de eigen geneesmiddelenbewakingsdatabank van Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development en prospectieve zwangerschapsregistraties waarin de mogelijke risico's voor het ongeboren kind van met topiramaat behandelde zwangere vrouwen werden geïdentificeerd. Hoewel een door de vergunninghouder opgesteld literatuuroverzicht erop duidt dat het gebruik van migraineprofylaxe bij zwangere vrouwen die aan migraine lijden een mogelijk voordeel biedt, gebiedt de eerlijkheid te zeggen dat migraine in de meeste gevallen tijdens de zwangerschap afneemt, hoewel de exacte cijfers van de onderzoeken variëren. Bij vrouwen die een profylactische behandeling voor migraine nodig hebben, gaat de voorkeur uit naar een middel dat in drie dierexperimentele onderzoeken in een lage dosis niet teratogeen gebleken is.

Deze onderzoeken die een verband aantonen tussen het optreden van zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, aandoeningen die vaker voorkomen bij vrouwen met migraine, tonen geen causaal verband aan tussen migraine en ofwel pre-eclampsie of hypertensie. Geen enkel onderzoek heeft aangetoond dat een goede beheersing van migraine zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie voorkomt. Het verband tussen migraine en ischemische beroerte is evenmin aangetoond. Op dit moment is er geen bewijs dat migraineprofylaxe tijdens de zwangerschap het risico op beroerte vermindert.

Het CHMP is van mening dat de contra-indicatie voor het gebruik van topiramaat bij de indicatie 'migraineprofylaxe tijdens de zwangerschap' en bij vruchtbare vrouwen die geen werkzame anticonceptie gebruiken, gerechtvaardigd is omdat in drie dierexperimentele onderzoeken de teratogeniteit van topiramaat is aangetoond en omdat er andere acute en profylactische behandelingen van migraine tijdens de zwangerschap beschikbaar zijn die in drie dierexperimentele onderzoeken niet teratogeen zijn gebleken.

Aangezien er onvoldoende gegevens bij de mens beschikbaar zijn, maar er wel bewijs is uit dierexperimentele onderzoeken, en er veiligere andere behandelingen beschikbaar zijn, is een contra-indicatie voor het gebruik tijdens de zwangerschap gerechtvaardigd. Zoals aanbevolen door het CHMP is de contra-indicatie voor het gebruik van topiramaat als profylaxe van migraine tijdens de zwangerschap of bij vruchtbare vrouwen die geen werkzame anticonceptie gebruiken, door de vergunninghouder opgenomen voor de indicatie 'migraineprofylaxe'.

#### **5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Als onderdeel van de eerste aanvraag heeft de vergunninghouder ter ondersteuning van de productregistratie een volledige, niet-klinisch pakket voorgelegd, waaronder een compleet pakket rapporten op het gebied van reproductieve toxicologie. De vergunninghouder heeft geen nieuwe toxicologische gegevens geleverd ter ondersteuning van topiramaat, anders dan een onderzoek naar de orale toxiciteit bij jonge ratten.

De embryofoetale onderzoeken tonen duidelijk bewijs van het teratogene potentieel van topiramaat. Het feit dat dit effect reproduceerbaar was en bij drie diersoorten is waargenomen, zowel bij knaagdieren als bij niet-knaagdieren, duidt op een mogelijk risico voor de mens.

### **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER**

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter ten doel had,

- de door de vergunninghouder voorgestelde samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

adviseert het CHMP de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Topamax en geassocieerde namen (zie bijlage I).

### **BIJLAGE III**

#### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

**Nota: Deze SmPC, etikettering en bijsluiter is de versie die geldig is op het moment van de beslissing van de Commissie.**

**Na de beslissing van de Commissie zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, in samenwerking met de referentielidstaat, de productinformatie actualiseren indien nodig. Daarom vertegenwoordigen deze SmPC, etikettering en bijsluiter niet noodzakelijk de huidige tekst.**



## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topamax en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 25 mg filmomhulde tabletten  
Topamax en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 50 mg filmomhulde tabletten  
Topamax en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten  
Topamax en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 200 mg filmomhulde tabletten

Topamax en geassocieerde namen (Zie Bijlage 1) 15 mg harde capsules  
Topamax en geassocieerde namen (Zie Bijlage 1) 25 mg harde capsules  
Topamax en geassocieerde namen (Zie Bijlage 1) 50 mg harde capsules

[Zie Bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Harde capsules

[Nationaal te implementeren]

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Algemeen

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

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

Topamax harde capsules kunnen in hun geheel worden doorgeslikt of kunnen worden toegediend door de capsule voorzichtig open te maken en de hele inhoud op een kleine hoeveelheid (theelepel) zacht voedsel te strooien. Dit mengsel van voedsel en geneesmiddel dient onmiddellijk zonder kauwen doorgeslikt te worden. Het mag niet worden bewaard voor later gebruik.

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

Topamax mag met of zonder een maaltijd ingenomen worden.

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

### Monotherapie epilepsie

#### *Algemeen*

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

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

#### *Volwassenen*

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

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

#### *Pediatrie populatie (kinderen ouder dan 6 jaar)*

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

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

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

*Volwassenen*

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

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

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

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

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

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

Migraine

*Volwassenen*

De aanbevolen totale dagelijkse dosis van topiramaat voor de profylaxe van migraine is 100 mg/dag, in twee aparte innamen. De titratie dient te beginnen met 25 mg 's avonds gedurende één week. Vervolgens dient de dosis elke week verhoogd te worden met 25 mg/dag. Als de patiënt dit titratieschema niet verdraagt, kunnen langere intervallen tussen de verhogingen worden toegepast. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een totale dagelijkse dosis van 50 mg/dag. Patiënten hebben totale dagelijkse doses ontvangen tot 200 mg/dag. Deze dosis kan gunstig zijn voor sommige patiënten. Desondanks is voorzichtigheid geboden door een verhoogde incidentie van bijwerkingen.

*Pediatrie populatie*

Topamax (topiramaat) wordt niet aanbevolen voor de behandeling of preventie van migraine bij kinderen, vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Algemene aanbevelingen voor de dosering van Topamax bij bijzondere patiëntenpopulaties

*Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie ( $CL_{CR} \leq 60$  ml/min) dient topiramaat met voorzichtigheid te worden toegediend omdat de plasma- en renale klaring van topiramaat zijn verminderd. Bij personen met een bekende nierinsufficiëntie kan meer tijd nodig zijn voor het bereiken van de steady-state na elke dosis.

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

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Ouderen*

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

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

#### Stemmingsstoornissen/depressie

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

#### Suïcide/suïcidale gedachten

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

Tijdens dubbelblinde klinische studies kwamen suïcidegerelateerde gebeurtenissen (suïcidale gedachten, suïcidepogingen en suïcide) voor bij 0,5% van de patiënten die werden behandeld met topiramaat (46 van de 8652 behandelde patiënten). Deze incidentie is bijna driemaal zo hoog als in de placebogroep (0,2%; 8 van de 4045 behandelde patiënten).

Patiënten dienen daarom te worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en geëigende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en de verzorgers van patiënten) dient geadviseerd te worden medische hulp te vragen bij tekenen van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag.

### Nefrolithiase

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

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

### Leverinsufficiëntie

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

### Acute myopie en secundair geslotenhoekglaucoom

Bij patiënten die topiramaat gebruikten, is een syndroom gemeld bestaand uit acute bijziendheid, gepaard met een secundair geslotenhoekglaucoom. De symptomen zijn acute verminderde zichtscherpte en/of pijn in het oog. De oftalmologische bevindingen kunnen bestaan uit: bijziendheid, een vernauwing van de voorste oogkamer, hyperemie (roodheid) van het oog en verhoogde intra-oculaire druk. Mydriase kan wel of niet aanwezig zijn. Dit syndroom kan gepaard gaan met supraciliaire effusie, leidend tot een voorwaartse verplaatsing van de lens en de iris, met secundair geslotenhoekglaucoom. De symptomen treden in het typische geval op binnen 1 maand na het begin van de topiramaatbehandeling. In tegenstelling tot primair geslotenhoekglaucoom, dat bij een leeftijd onder 40 jaar zelden voorkomt, is het secundair geslotenhoekglaucoom geassocieerd met topiramaat zowel gemeld bij pediatrische patiënten als bij volwassenen. De behandeling hiervoor is het afbouwen van topiramaat, zo snel mogelijk naar het oordeel van de behandelende arts, en het nemen van gepaste maatregelen om de intra-oculaire druk te verminderen. Deze maatregelen leiden doorgaans tot een afname van de oogdruk.

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

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

### Metabole acidose

Hyperchloremische “non-anion gap” metabole acidose (d.w.z. serumbicarbonaat verlaagd tot onder de normale referentiewaarde zonder respiratoire alkalose) wordt geassocieerd met topiramaat-behandeling. Deze verlaging in serumbicarbonaat is te wijten aan het remmende effect van topiramaat op renale koolzuuranhydrase. In het algemeen treedt de verlaging in bicarbonaat vroeg in de behandeling op, hoewel het op ieder moment gedurende de behandeling kan gebeuren. Deze verlagingen zijn gewoonlijk mild tot matig (gemiddelde verlaging van 4 mmol/l bij doses van 100 mg/dag of meer bij volwassenen en van ongeveer 6 mg/kg/dag bij pediatrische patiënten). In zeldzame gevallen zijn bij patiënten verlagingen voorgekomen tot waarden lager dan 10 mmol/l. Aandoeningen of behandelingen die aanleiding kunnen geven tot acidose (zoals nierziekten, ernstige ademhalingsstoornissen, status epilepticus, diarree, operatie, ketogene diëten of bepaalde geneesmiddelen) kunnen bijdragen aan de bicarbonaatverlagende effecten van topiramaat.

Chronische metabole acidose verhoogt het risico op de vorming van nierstenen en kan mogelijk leiden tot osteopenie.

Chronische metabole acidose bij pediatrie patiënten kan het groeitempo verlagen. Het effect van topiramaat op botgerelateerde gevolgen is niet systematisch onderzocht bij pediatrie of volwassen populaties.

Afhankelijk van de onderliggende aandoeningen wordt tijdens behandeling met topiramaat een gepaste controle aanbevolen van onder andere de serumcarbonaatconcentraties. Als metabole acidose ontstaat en blijft aanhouden, dient te worden overwogen de dosis te verlagen of behandeling met topiramaat te stoppen (door middel van het afbouwen van de dosering).

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

#### Voedingssupplementen

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

#### Lactose-intolerantie

Topamax bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

#### Effecten van Topamax op andere anti-epileptica

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

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

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

#### Effecten van andere anti-epileptica op Topamax

Fenytoïne en carbamazepine verlagen de plasmaconcentratie van topiramaat. De toevoeging of stopzetting van fenytoïne of carbamazepine bij een behandeling met Topamax kan een aanpassing van de dosering van dit laatste geneesmiddel vereisen. Dit moet gebeuren door titratie tot het klinisch effect bereikt wordt. De toevoeging of stopzetting van valproïnezuur leidt niet tot klinisch relevante veranderingen in de plasmaconcentraties van Topamax en vereist geen dosisaanpassing van Topamax. De resultaten van deze interacties staan hieronder samengevat:

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

↔ = geen effect op plasmaconcentratie (verandering ≤ 15%)

\*\* = Plasmaconcentraties nemen toe bij afzonderlijke patiënten

↓ = Plasmaconcentraties nemen af

NO = Niet onderzocht

### Andere geneesmiddelinteracties

#### *Digoxine*

In een onderzoek met eenmalige dosering nam de oppervlakte onder de curve (AUC) voor de digoxine-plasmaconcentratie met 12% af als gevolg van gelijktijdige toediening van Topamax. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend. Als Topamax wordt toegevoegd of stopgezet bij patiënten die worden behandeld met digoxine, dient men erop te letten dat het serumdigoxine routinematig wordt gecontroleerd.

#### *Middelen die het CZS onderdrukken*

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

#### *Sint-Janskruid (Hypericum perforatum)*

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

#### *Orale anticonceptiva*

In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers waarbij Topamax werd gegeven in een dosis van 50 tot 200 mg/dag in afwezigheid van andere medicatie maar met gelijktijdige toediening van een oraal combinatieanticonceptivum dat 1 mg norethindron (NET) en 35 µg ethinylestradiol (EE) bevat, werd geen statistisch significante wijziging waargenomen in de gemiddelde blootstelling (AUC) aan een van de bestanddelen van het anticonceptivum. In een andere studie was de blootstelling aan EE statistisch significant verminderd bij doses van 200, 400 en 800 mg/dag (met respectievelijk 18%, 21% en 30%) als Topamax werd gegeven als adjuvante therapie aan epilepsiepatiënten die valproïnezuur gebruikten. In beide studies had Topamax (50-200 mg/dag bij gezonde vrijwilligers en 200-800 mg/dag bij epilepsiepatiënten) geen significant effect op de blootstelling aan NET. Hoewel er bij doses tussen 200 en 800 mg/dag (bij epilepsiepatiënten) een dosisafhankelijke afname was in de blootstelling aan EE, was er geen significante dosisafhankelijke verandering in de blootstelling aan EE bij doses tussen 50 en 200 mg/dag (bij gezonde vrijwilligers). Het klinische belang van de waargenomen veranderingen is niet bekend. De mogelijkheid van verminderde anticonceptieve werkzaamheid en van frequentere en/of heviger doorbraakbloedingen dient in aanmerking te worden genomen bij patiënten die orale combinatieanticonceptiva gebruiken tegelijk met Topamax. Patiënten die oestrogeenbevattende anticonceptiva gebruiken, dient te worden



gevraagd om iedere verandering in hun bloedingspatroon te melden. De anticonceptieve werkzaamheid kan verminderd zijn, ook al treden er geen doorbraakbloedingen op.

### *Lithium*

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

### *Risperidon*

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

### *Hydrochloorthiazide (HCTZ)*

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

### *Metformine*

Een geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde vrijwilligers evalueerde de farmacokinetiek in de steady-state van metformine en topiramaat in plasma bij toediening van alleen metformine of bij gelijktijdige toediening van metformine en topiramaat. De uitkomsten van dit onderzoek gaven aan dat bij gelijktijdige toediening van metformine en topiramaat de gemiddelde  $C_{max}$  en de gemiddelde  $AUC_{0-12h}$  van metformine met respectievelijk 18 en 25% toenamen, terwijl de gemiddelde  $CL/F$  met 20% afnam. Topiramaat veroorzaakte geen verandering in de  $t_{max}$  van metformine. De klinische relevantie van het effect van topiramaat op de farmacokinetiek van metformine is niet duidelijk. De plasmaklaring van topiramaat na orale toediening blijkt te worden verlaagd als topiramaat tegelijk wordt ingenomen met metformine. Hoeveel de klaring verandert, is niet bekend. De klinische relevantie van het effect van metformine op de farmacokinetiek van topiramaat is niet duidelijk.

Als Topamax wordt toegevoegd of stopgezet bij patiënten die metformine gebruiken, dient zorgvuldige aandacht gegeven te worden aan het routinematige toezicht op patiënten voor adequate controle van hun diabetes.

### *Pioglitazon*

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

### *Glibenclamide (glyburide)*

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

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

### Andere vormen van interactie

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

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

#### *Valproïnezuur*

Gelijktijdige toediening van topiramaat en valproïnezuur is geassocieerd met hyperammoniëmie met of zonder encefalopathie bij patiënten die één van beide geneesmiddelen wel goed verdroegen. In de meeste gevallen verdwenen de symptomen en verschijnselen als een van de geneesmiddelen werd gestopt. Deze bijwerking is niet het gevolg van een farmacokinetische interactie. Een associatie van hyperammoniëmie met topiramaat-monotherapie of met gelijktijdige behandeling met andere anti-epileptica is niet vastgesteld.

### Aanvullende farmacokinetische interactiestudies

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

### Samenvatting van de resultaten van aanvullende klinische farmacokinetische geneesmiddelinteractiestudies

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Concentratie van gelijktijdig toegediend geneesmiddel <sup>a</sup>	Concentratie topiramaat <sup>a</sup>
Amitriptyline	↔ 20% toename in C <sub>max</sub> en AUC van nortriptylinemetabooliet	NO
Dihydro-ergotamine (oraal en subcutaan)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% toename in AUC van de gereduceerde metabooliet	NO
Propranolol	↔ 17% toename in C <sub>max</sub> voor 4-OH-propranolol (TPM 50 mg per 12 uur)	9% en 16% toename in C <sub>max</sub> , 9% en 17% toename in AUC (respectievelijk 40 en 80 mg propranolol per 12 uur)
Sumatriptan (oraal en subcutaan)	↔	NO
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% afname in AUC van diltiazem en 18% afname in DEA, en ↔ voor DEM*	20% toename in AUC
Venlafaxine	↔	↔
Flunarizine	16% toename in AUC (TPM 50 mg per 12 uur) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> % waarden zijn de veranderingen in gemiddelde C<sub>max</sub> of AUC van de behandeling ten opzichte van monotherapie

↔ = Geen effect op C<sub>max</sub> en AUC (≤ 15% verandering) van de uitgangsstof

NO = Niet onderzocht

\*DEA = desacetyldiltiazem, DEM = N-demethyldiltiazem

<sup>b</sup> AUC flunarizine 14% toegenomen bij personen die alleen flunarizine namen. Toename in blootstelling kan worden toegeschreven aan accumulatie tijdens het bereiken van de steady-state.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Topiramaat is teratogeen gebleken bij muizen, ratten en konijnen. Bij ratten passeert topiramaat de placenta.

Er zijn geen toereikende en gecontroleerde studies gedaan naar Topamax bij zwangere vrouwen.

Gegevens uit een inventarisatie van zwangerschapsdata suggereren dat er een verband zou kunnen zijn tussen het gebruik van Topamax tijdens de zwangerschap en aangeboren afwijkingen (bijv. craniofaciale defecten, zoals een gespleten lip/gehemelte, hypospadie en afwijkingen bij diverse lichaamssystemen). Dit is gemeld met topiramaat monotherapie en met topiramaat als deel van combinatietherapie. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van deze gegevens, aangezien er meer gegevens nodig zijn om een verhoogd risico op afwijkingen vast te stellen.

Bovendien suggereren deze gegevens en andere studies dat er een verhoogd risico van teratogene effecten kan zijn bij gebruik van anti-epileptica in combinatietherapie, vergeleken met monotherapie.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aangeraden effectieve contraceptie te gebruiken.

In onderzoek bij dieren is uitscheiding van topiramaat in de melk aangetoond. Uitscheiding van topiramaat in moedermelk bij de mens is niet geëvalueerd in gecontroleerde studies. Beperkte waarnemingen bij patiënten suggereren dat er uitgebreide uitscheiding van topiramaat in de moedermelk plaatsvindt. Aangezien vele geneesmiddelen via de moedermelk worden uitgescheiden, moet een beslissing worden genomen of men de borstvoeding staakt of de topiramaatbehandeling beëindigt of opschort. Hierbij moet rekening worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder (zie rubriek 4.4).

### **Indicatie epilepsie**

Het voorschrijven van topiramaat tijdens de zwangerschap dient te gebeuren nadat de vrouw volledig is geïnformeerd over de bekende risico's van onbehandelde epilepsie voor de zwangerschap en de mogelijke risico's van het geneesmiddel voor de foetus.

### **Indicatie migraineprofylaxe**

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

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

Topiramaat werkt in op het centraal zenuwstelsel en kan slaperigheid, duizeligheid of andere verwante symptomen veroorzaken. Het kan ook zichtstoornissen en/of troebel zicht veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen gevaarlijk zijn bij patiënten die een voertuig besturen of machines bedienen, vooral als de patiënt nog geen ervaring met het geneesmiddel heeft.

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

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

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100 tot <1/10
Soms	≥1/1000 tot <1/100
Zelden	≥1/10.000 tot <1/1000
Onbekend	kan niet worden afgeleid uit de beschikbare gegevens

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

### Pediatrische populatie

Bijwerkingen die bij kinderen vaker werden gemeld ( $\geq 2x$  zo vaak) dan bij volwassenen in dubbelblinde gecontroleerde studies zijn: verminderde eetlust, versterkte eetlust, hyperchloremische acidose, hypokaliëmie, afwijkend gedrag, agressie, apathie, initiële slapeloosheid, suïcidale gedachten, aandachtsstoornis, lethargie, verstoring van het circadiane ritme, slaap van slechte kwaliteit, versterkte traanvorming, sinusbradycardie, zich abnormaal voelen, en een gestoorde gang.

Bijwerkingen die werden gemeld bij kinderen maar niet bij volwassenen in dubbelblinde gecontroleerde studies zijn: eosinofilie, psychomotorische hyperactiviteit, vertigo, braken, hyperthermie, koorts, en moeite met leren.

**Tabel 1:** Bijwerkingen met topiramaat

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Onderzoeken	Afgenomen gewicht	Toegenomen gewicht*	Kristallen in urine, 'tandem gait test' afwijkend, aantal witte bloedcellen afgenomen	Bicarbonaat in bloed verlaagd	
Hartaandoeningen			Bradycardie, sinusbradycardie, hartkloppingen		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie	Leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie, eosinofilie	Neutropenie*	
Zenuwstel-aandoeningen	Paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	Verstoring van de aandacht, verslechterd geheugen, amnesie, cognitieve stoornis, mentale achteruitgang, verminderde psychomotorische vaardigheden, convulsie, afwijkende coördinatie, tremor, lethargie, hypoesthesie, nystagmus, dysgeusie, evenwichtsstoornis, dysartrie, intentietremor, sedatie	Verlaagd bewustzijnsniveau, grand mal convulsie, defect in het gezichtsveld, complexe partiële aanvallen, spraakstoornis, psychomotorische hyperactiviteit, syncope, sensorische stoornis, kwijlen, hypersomnie, afasie, repetitieve spraak, hypokinesie, dyskinesie, posturale duizeligheid, slaap van slechte kwaliteit, brandend gevoel, sensorisch verlies, parosmie, cerebellair syndroom, dysesthesie, hypogeusie, stupor, onhandigheid, aura, ageusie, dysgrafie, dysfasie, perifere neuropathie, presyncope, dystonie, formicatie	Apraxie, verstoring circadiane ritme, hyperesthesie, hyposmie, anosmie, essentiële tremor, akinesie, niet-reageren op stimuli	
Oogaandoeningen		Troebel zicht, diplopie, zichtstoornis	Verminderde gezichtsscherpte, scotoom, myopie*, afwijkend gevoel in het oog*, droog	Unilaterale blindheid, voorbijgaande blindheid,	Geslotenhoekglaucoom*, maculopathie*, gestoorde oogbeweging*

**Tabel 1:** Bijwerkingen met topiramaat

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
			oog, fotofobie, blefarospasme, versterkte lacrimatie, fotopsie, mydriasis, presbyopie	glaucoom, accommo- datiestoornis, veranderde visuele diepte- perceptie, flikker- scotoom, oedeem van het ooglid*, nachtblind- heid, amblyopie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo, tinnitus, oorpijn	Doofheid, unilaterale doofheid, neurosensorische doofheid, onaangenaam gevoel in het oor, slechter horen		
Ademhalingsstelsel- , borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Dyspneu, epistaxis, verstopte neus, rinorroe	Dyspneu bij inspanning, hypersecretie van de bijneusholten, dysfonie		
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Nausea, diarree	Braken, constipatie, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, buikpijn, droge mond, onaangenaam gevoel in de maag, paresthesie van de mond, gastritis, onaangenaam gevoel in de buik	Pancreatitis, flatulentie, gastro- oesofageale refluxziekte, pijn in de onderbuik, hypo- esthesie van de mond, bloedend tandvles, opgezette buik, onaangenaam gevoel in de bovenbuik, gevoelige buik, hypersecretie van speeksel, pijn in de mond, onaangenaam ruikende adem, glossodynie		
Nier- en urineweg- aandoeningen		Nefrolithiasis, pollakisurie, dysurie	Urinsteentje, urine- incontinentie, hematurie, incontinentie, urge- incontinentie,	Ureter- steentje, acidose van de niertubuli*	

**Tabel 1:** Bijwerkingen met topiramaat

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
			nierkoliek, nierpijn		
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Alopecia, huiduitslag, pruritus	Anhidrose, hypo- esthesie van het gelaat, urticaria, erytheem, gegeneraliseerde pruritus, maculaire huiduitslag, verkleuring van de huid, allergische dermatitis, zwelling van het gelaat	Stevens- Johnson- syndroom* erythema multiforme*, abnormaal ruikende huid, periorbitaal oedeem*, lokale urticaria	Toxische epidermale necrolyse*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Artralgie, spierspasmen, myalgie, spiertrekkingen, spierzwakte, pijn op de borst van musculoskeletale oorsprong	Gezwellen gewricht*, musculoskeletale stijfheid, pijn in de zij, vermoeide spieren	Onaange- naam gevoel in een arm of been*	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Anorexie, verminderde eetlust	Metabole acidose, hypokaliëmie, versterkte eetlust, polydipsie	Hyper- chloremische acidose	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Naso- faryngitis*				
Bloedvat- aandoeningen			Hypotensie, orthostatische hypotensie, blozen, opvlieger	Raynaud- fenomeen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Vermoeid- heid	Pyrexie, asthenie, prikkelbaarheid, verstoorde gang, vreemd gevoel, malaise	Hyperthermie, dorst, griepachtige ziekte*, sloomheid, perifere kou, dronken gevoel, nervus gevoel	Oedeem van het gelaat, calcinose	
Sociale omstandigheden			Moeilijk kunnen leren		
Immuunsysteem- aandoeningen		Hypersensitiviteit			Allergisch oedeem*, oedeem van de



**Tabel 1:** Bijwerkingen met topiramaat

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
					conjunctiva*
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen			Erectiestoornis, seksuele disfunctie		
Psychische stoornissen	Depressie	Bradyfrenie, slapeloosheid, moeite zich met woorden uit te drukken, angst, verwarde toestand, disoriëntatie, agressie, veranderde stemming, agitatie, stemmings- wisselingen, neerslachtige stemming, woede, abnormaal gedrag	Suïcidale gedachten, suïcidepoging, hallucinaties, psychotische stoornis, auditieve hallucinaties, visuele hallucinaties, apathie, gebrek aan spontane spraak, slaapstoornis, labiel effect, verminderd libido, rusteloosheid, huilen, dysphemia, euforische stemming, paranoia, perseveratie, paniekaanval, huilerig, leesstoornis, moeilijk inslapen, vlak affect, abnormaal denken, libidoverlies, lusteloosheid, gestoorde middenslaap, gemakkelijk af te leiden, 's morgens vroeg wakker worden, paniecreactie, verhoogde stemming	Manie, anorgasmie, paniek- stoornis, verstoorde seksuele opwinding, wanhopig voelen*, afwijkend orgasme, hypomanie, verminderde orgasmische sensatie	

\* als bijwerking geïdentificeerd uit spontane postmarketingmeldingen. De frequentie hiervan werd berekend op basis van gegevens uit klinische studies.

#### 4.9 Overdosering

##### Verschijnselen en symptomen

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

Overdosering met topiramaat kan leiden tot ernstige metabole acidose (zie rubriek 4.4).

## Behandeling

Bij een acute overdosering met topiramaat dient, als de inname kort geleden is, de maag onmiddellijk te worden gelegeerd door spoeling of door braken te induceren. Van geactiveerde kool is *in vitro* aangetoond dat het topiramaat adsorbeert. De behandeling dient op de juiste wijze ondersteunend te zijn en de patiënt dient goed gehydrateerd te worden. Aangetoond is dat hemodialyse een effectieve manier is om topiramaat uit het lichaam te verwijderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige anti-epileptica, anti-migraine middelen, ATC-code: N03AX11.

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

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

Dit effect werd niet geblokkeerd door flumazenil, een benzodiazepine-antagonist, en topiramaat verhoogde ook niet de duur dat de kanalen open staan, wat topiramaat onderscheidt van de barbituraten die GABA<sub>A</sub>-receptoren moduleren.

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

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

In dierstudies vertoont topiramaat anticonvulsieve activiteit in de 'maximal electroshock seizure' (MES) tests bij ratten en muizen en is het effectief in knaagdiermodellen voor epilepsie, waaronder tonische en absence-achtige aanvallen in de 'spontaan epileptische rat' (SER) en tonische en clonische aanvallen geïnduceerd bij ratten door verhitting van de amygdala of door algehele ischemie. Topiramaat is slechts zwak werkzaam in het blokkeren van clonische aanvallen geïnduceerd door de GABA<sub>A</sub>-receptorantagonist pentyleentetrazol.

Studies bij muizen die tegelijkertijd topiramaat en carbamazepine of fenobarbital toegediend kregen, toonden synergistische anticonvulsieve activiteit, terwijl combinatie met fenytoïne additieve

anticonvulsieve activiteit vertoonde. In goedgecontroleerde studies met adjuvante behandeling is geen correlatie aangetoond tussen de dalplasmaconcentraties van topiramaat en de klinische werkzaamheid ervan. Bij de mens is geen bewijs van tolerantie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

### Absorptie

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

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

### Distributie

In het algemeen is 13 tot 17% van topiramaat gebonden aan plasma-eiwit. Er is een bindingsplaats met lage capaciteit voor topiramaat waargenomen in of op erythrocyten, die verzadigd raakt bij plasmaconcentraties boven 4  $\mu\text{g/ml}$ . Het verdelingsvolume varieerde omgekeerd evenredig met de dosis. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume was 0,80 tot 0,55 l/kg voor een eenmalige dosis tussen 100 en 1200 mg. Er is een effect gevonden van het geslacht op het verdelingsvolume, waarbij de waarden bij vrouwen ongeveer 50% waren van die bij mannen. Dit werd toegeschreven aan het hogere percentage lichaamsvet bij vrouwelijke patiënten en heeft geen klinische gevolgen.

### Metabolisme

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

### Eliminatie

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

Topiramaat vertoont lage interindividuele variabiliteit in de plasmaconcentraties en heeft daarom een voorspelbare farmacokinetiek. De farmacokinetiek van topiramaat is lineair, waarbij de plasmaklaring

constant blijft en de 'area under the plasma concentration curve' bij gezonde personen na eenmalige orale toediening in het bereik van 100 tot 400 mg dosisafhankelijk toeneemt. Bij patiënten met een normale nierfunctie kan het 4 tot 8 dagen duren voordat de steady-state-plasmaconcentratie wordt bereikt. De gemiddelde  $C_{max}$  na herhaalde tweemaaldaagse orale dosering van 100 mg aan gezonde personen was 6,76 µg/ml. Na herhaalde tweemaaldaagse toediening van doses van 50 mg en 100 mg topiramaat was de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 21 uur.

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

De plasmaklaring en renale klaring van topiramaat zijn verminderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie ( $CL_{CR} \leq 60$  ml/min), en de plasmaklaring is verminderd bij patiënten met terminale nierziekte. Als gevolg daarvan zijn in de steady-state bij een gegeven dosis hogere topiramaat-plasmaconcentraties te verwachten bij patiënten met nierinsufficiëntie dan bij mensen met een normale nierfunctie. Topiramaat wordt door hemodialyse effectief uit het plasma verwijderd.

De plasmaklaring van topiramaat is verminderd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

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

#### Pediatrische populatie (farmacokinetiek, leeftijd tot 12 jaar)

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

[Nationaal te implementeren]

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

[Nationaal te implementeren]

### **6.3 Houdbaarheid**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

[{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[DD/MM/JJJJ]

[Nationaal te implementeren]

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

[MM/JJJJ]

[Nationaal te implementeren]

## **ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Kartonnen doos voor alu/alu blister**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg filmomhulde tabletten  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**



[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen [zie Bijlage I] 25 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Alu/alu blister**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam}

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Batch:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Kartonnen doos voor alu/alu blister**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Alu/alu blister**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam}

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Batch:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Doos voor alu/alu blister**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Alu/alu blister**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam}

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Batch:

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Kartonnen doos voor alu/alu blister**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet  
[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Alu/alu blister**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam}

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Batch:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Kartonnen doos voor plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
28 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
50 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
56 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
60 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
100 filmomhulde tabletten met droogmiddel

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
28 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
50 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
56 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
60 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
100 filmomhulde tabletten met droogmiddel

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Kartonnen doos voor plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
28 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
50 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
56 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
60 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
100 filmomhulde tabletten met droogmiddel

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
28 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
50 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
56 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
60 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
100 filmomhulde tabletten met droogmiddel

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Kartonnen doos voor plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
28 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
50 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
56 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
60 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
100 filmomhulde tabletten met droogmiddel

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
28 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
50 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
56 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
60 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
100 filmomhulde tabletten met droogmiddel

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Kartonnen doos voor plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
28 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
50 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
56 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
60 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
100 filmomhulde tabletten met droogmiddel

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg filmomhulde tabletten  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
28 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
50 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
56 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
60 filmomhulde tabletten met droogmiddel  
100 filmomhulde tabletten met droogmiddel

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Kartonnen doos voor plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 15 mg harde capsules  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 harde capsules  
28 harde capsules  
50 harde capsules  
60 harde capsules  
100 harde capsules

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 15 mg harde capsules

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 15 mg harde capsules  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 harde capsules  
28 harde capsules  
50 harde capsules  
60 harde capsules  
100 harde capsules

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Kartonnen doos voor plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg harde capsules  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 harde capsules  
28 harde capsules  
50 harde capsules  
60 harde capsules  
100 harde capsules

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg harde capsules

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg harde capsules  
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 harde capsules  
28 harde capsules  
50 harde capsules  
60 harde capsules  
100 harde capsules

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Kartonnen doos voor plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg harde capsules  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]  
topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 harde capsules  
28 harde capsules  
50 harde capsules  
60 harde capsules  
100 harde capsules

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg harde capsules

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Plastic flacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg harde capsules  
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

topiramaat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 harde capsules  
28 harde capsules  
50 harde capsules  
60 harde capsules  
100 harde capsules

[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Niet van toepassing.

## **BIJSLUITER**



## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

**Topamax en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25, 50, 100 en 200 mg filmomhulde tabletten**  
**Topamax en geassocieerde namen 15, 25 en 50 mg harde capsules**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Topiramaat

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is Topamax en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Topamax inneemt
3. Hoe wordt Topamax gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Topamax
6. Aanvullende informatie

### **1. WAT IS TOPAMAX EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Topamax behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘anti-epileptica’ worden genoemd. Het wordt gebruikt:

- zonder andere geneesmiddelen om aanvallen te voorkomen bij volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar
- met andere geneesmiddelen om aanvallen te voorkomen bij volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar
- om migraine bij volwassenen te voorkomen

### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TOPAMAX INNEEMT**

**Gebruik Topamax NIET**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor topiramaat of voor één van de andere bestanddelen van Topamax (zie rubriek 6).
- voor het voorkomen van migraine als u zwanger bent of als u zwanger kunt worden en geen doeltreffende anticonceptie gebruikt (zie rubriek ‘zwangerschap en bortsvoeding’ voor verdere informatie).

Als u niet zeker weet of het bovenstaande op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Topamax inneemt.

**Wees extra voorzichtig met Topamax**

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u Topamax inneemt als u:

- nierproblemen heeft, in het bijzonder bij nierstenen of als u nierdialyse ondergaat

- ooit een bepaalde afwijking heeft gehad in uw bloed en lichaamsvloeistof (metabole acidose)
- leverproblemen heeft
- oogproblemen heeft, in het bijzonder ‘groene staar’ (glaucoom)
- een groeiprobleem heeft
- een dieet gebruikt met veel vet (ketogeen dieet)

Als u niet zeker weet of het bovenstaande op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Topamax inneemt.

Het is belangrijk dat u niet stopt met het gebruik van dit geneesmiddel zonder daarover eerst contact op te nemen met uw arts.

Neem ook contact op met uw arts voordat u andere geneesmiddelen neemt die topiramaat bevatten, die u als alternatief voor Topamax heeft gekregen.

Het is mogelijk dat u gewicht verliest door het gebruik van Topamax. Uw gewicht moet dus regelmatig worden gecontroleerd als u dit geneesmiddel gebruikt. Raadpleeg uw arts als u teveel gewicht verliest of als een kind dat dit geneesmiddel gebruikt te weinig aankomt.

Een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals Topamax heeft gedachten gekregen zichzelf te verwonden of te doden. Als u op enig moment zulke gedachten heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Vertel het uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, vitamines en kruidenmiddelen. Topamax en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen elkaar beïnvloeden. Soms zal de dosis van sommige van uw andere geneesmiddelen of van Topamax moeten worden aangepast.

Vertel het uw arts of apotheker in het bijzonder als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere geneesmiddelen die uw denkvermogen, concentratie of spiercoördinatie hinderen of verminderen (bijvoorbeeld geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken zoals spierverslappers en slaap- of kalmeringsmiddelen).
- anticonceptiepillen (‘de pil’). Topamax kan uw anticonceptiepillen minder werkzaam maken.

Vertel het uw arts als uw maandelijks bloedingspatroon verandert terwijl u ‘de pil’ en Topamax gebruikt.

Schrijf alle geneesmiddelen die u gebruikt op een lijst. Laat deze lijst aan uw arts en apotheker zien voordat u met een nieuw geneesmiddel begint.

Andere geneesmiddelen die u met uw arts of apotheker dient te bespreken zijn onder andere: andere geneesmiddelen tegen epilepsie, risperidon, lithium, hydrochloorthiazide, metformine, pioglitazon, glibenclamide (glyburide), amitriptyline, propranolol, diltiazem, venlafaxine, flunarazine.

Als u niet zeker weet of het bovenstaande op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Topamax inneemt.

### **Gebruik van Topamax met voedsel en drank**

U kunt Topamax met of zonder voedsel innemen. Drink overdag veel om te voorkomen dat zich tijdens het gebruik van Topamax nierstenen vormen. Vermijd het gebruik van alcohol als u Topamax gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Raadpleeg uw arts voordat u Topamax inneemt als u zwanger bent, zwanger wilt worden of borstvoeding geeft. Uw arts zal besluiten of u Topamax kunt gebruiken. Net als bij andere geneesmiddelen tegen epilepsie is er een risico schade toe te brengen aan het ongeboren kind als Topamax tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Zorg ervoor dat u goed weet wat de risico's en voordelen zijn van het gebruik van Topamax voor epilepsie tijdens de zwangerschap.

Neem geen Topamax voor het voorkomen van migraine als u zwanger bent of als u zwanger kunt worden en geen doeltreffende anticonceptie gebruikt.

Moeders die borstvoeding geven terwijl ze Topamax gebruiken, moeten de arts zo snel mogelijk raadplegen als ze bij de baby iets ongewoons opmerken.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Duizeligheid, vermoeidheid en problemen met zien kunnen optreden tijdens behandeling met Topamax. Neem niet deel aan het verkeer, gebruik geen gereedschap en bedien geen machines zonder eerst uw arts te raadplegen.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Topamax**

[Nationaal te implementeren]

## **3. HOE WORDT TOPAMAX GEBRUIKT**

Volg bij inname van Topamax nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

- Neem Topamax precies zoals het werd voorgeschreven. Uw arts zal u doorgaans laten beginnen met een lage dosis Topamax en de dosis langzaam verhogen totdat de beste dosis voor u is gevonden.
- Topamax tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Kauw niet op de tabletten want dit kan een bittere nasmaak geven.
- Topamax harde capsules kunnen in hun geheel worden doorgeslikt of kunnen worden opengemaakt en de inhoud kan over een theelepel met wat zacht voedsel worden gestrooid. Het soort voedsel maakt niet uit; dit kan bijvoorbeeld appelmoes, vla, ijs, pap, pudding of yoghurt zijn. Zorg ervoor dat u direct na het innemen iets drinkt, om er zeker van te zijn dat het hele mengsel van voedsel en geneesmiddel wordt doorgeslikt.
  - Houd de harde capsule rechtop, zodat u het woord 'TOP' kunt lezen
  - Draai het heldere deel voorzichtig van de capsule. Dit kunt u het best doen boven de lepel met voedsel waarover u de korreltjes gaat uitstrooien.
  - Strooi de hele inhoud van de capsule over een lepel met zacht voedsel, en let erop dat de hele voorgeschreven dosis over het voedsel wordt gestrooid.
  - Zorg ervoor dat u de volledige lepel met het mengsel onmiddellijk doorslikt. Kauw er niet op. Neem onmiddellijk daarna iets te drinken om ervoor te zorgen dat het hele mengsel wordt doorgeslikt.
- Bewaar een mengsel van geneesmiddel en voedsel nooit voor later gebruik.
- Topamax kan voor, tijdens of na een maaltijd worden ingenomen. Drink de hele dag veel tijdens het gebruik van Topamax om nierstenen te voorkomen.

### **Wat u moet doen als u meer Topamax heeft ingenomen dan u zou mogen**

- Raadpleeg onmiddellijk een arts. Neem het doosje van het geneesmiddel mee.

- U kunt zich slaperig of vermoeid voelen of vreemde lichaamsbewegingen, problemen met staan en lopen vertonen of zich duizelig voelen door een lage bloeddruk, of abnormale hartkloppingen of stuipen krijgen.

Overdosering kan optreden als u andere geneesmiddelen tegelijk met Topamax gebruikt.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Topamax in te nemen**

- Als u een dosis vergeet in te nemen, neem hem dan zodra u eraan denkt. Maar als het bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over en ga door op de gewone wijze. Als u twee of meer innames vergeet, neem dan contact op met uw arts.
- Neem geen dubbele dosis (twee dosissen op hetzelfde moment) om de vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van Topamax**

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u heeft gezegd dit te doen. Uw symptomen kunnen dan terugkeren. Als uw arts besluit met deze medicatie te stoppen, kan uw dosis geleidelijk over een aantal dagen worden verlaagd.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van Topamax, dan kunt u die stellen aan uw arts of apotheker.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Topamax bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Hoe vaak de hieronder vermelde eventuele bijwerkingen voorkomen wordt vermeld volgens de volgende definities:

zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

vaak (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

soms (bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers)

zelden (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

zeer zelden (bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

onbekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

#### **Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen zijn:**

- Gewichtsverlies
- Tintelingen in armen en benen
- Sufheid of slaperigheid
- Duizeligheid
- Diarree
- Misselijkheid
- Verstopte neus, loopneus en zere keel
- Vermoeidheid
- Depressie

#### **Bijwerkingen die vaak voorkomen zijn:**

- Veranderingen in stemming of gedrag, waaronder woede, nerveusheid en somberheid
- Gewichtstoename
- Verminderde eetlust of gebrek aan eetlust
- Verlaagd aantal rode bloedcellen

- Veranderingen in denken en alertheid, waaronder verwarring, problemen met concentratie, geheugen of langzaam nadenken
- Slepde spraak
- Onhandigheid of problemen met lopen
- Ongewild schudden van armen, handen of benen
- Verminderde tast- of gevoelszin
- Ongewilde beweging van de ogen
- Verstoorte smaak
- Visuele stoornis, wazig zien, dubbel zien
- Rinkelend geluid in de oren
- Oorpijn
- Kortademigheid
- Neusbloedingen
- Braken
- Verstopping
- Maagpijn
- Gestoorde spijsvertering
- Droge mond
- Tintelingen of ongevoeligheid van de mond
- Nierstenen
- Vaak moeten plassen
- Pijn bij het plassen
- Haaruitval
- Huiduitslag en/of jeukende huid
- Gewrichtspijn
- Spierspasmen, spiertrekkingen of spierzwakte
- Pijn op de borst
- Koorts
- Krachtverlies
- Algeheel gevoel van onwel zijn
- Allergische reactie

**Bijwerkingen die soms voorkomen zijn:**

- Kristallen in de urine
- Abnormale bloedwaarden, waaronder minder witte bloedcellen of bloedplaatjes, of te veel van een bepaald type witte bloedcellen (eosinofielen)
- Onregelmatige hartslag of lage hartslag
- Gezwollen klieren in hals, oksel of lies
- Meer toevallen
- Problemen met spraak
- Kwijlen
- Rusteloosheid of verhoogde geestelijke en fysieke activiteit
- Bewustzijnsverlies
- Flauwvallen
- Langzame of verminderde bewegingen
- Verstoorte slaap of slaap van slechte kwaliteit
- Verstoorte reuk
- Problemen met schrijven
- Gevoel van beweging onder de huid
- Oogproblemen waaronder droge ogen, gevoeligheid voor licht, ongewild trekken, tranen en verminderd gezichtsvermogen
- Verminderd gehoor of gehoorverlies
- Heesheid van de stem

- Ontsteking van de alveesklier
- Gasvorming
- Maagzuur
- Verlies van gevoel in de mond
- Bloedend tandvlees
- Vol gevoel of opgezwollen buik
- Pijn of branderig gevoel in de mond
- Onaangenaam ruikende adem
- Lekken van urine en/of ontlasting
- Urgente drang tot plassen
- Pijn in het gebied van de nieren en/of blaas veroorzaakt door nierstenen
- **Minder zweten of verlies van het vermogen om te zweten**
- Verkleuring van de huid
- Lokale zwelling van de huid
- Zwelling van het gelaat
- Zwelling van de gewrichten
- Stijve spieren
- **Meer** zuur in het bloed
- Verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- Grotere eetlust
- Meer dorst en abnormaal veel drinken
- Lage bloeddruk of verlaging van de bloeddruk wanneer u gaat staan
- Opvliegers
- Griepachtige ziekte
- Koude ledematen (zoals handen en gezicht)
- Problemen met leren
- Verstoring van de seksuele functie (erectiestoornis, minder zin in seks)
- Hallucinaties
- Verminderde verbale communicatie

#### **Bijwerkingen die zelden voorkomen zijn:**

- Overmatige gevoeligheid van de huid
- Minder goed ruiken
- **Glaucoom, een ophoping van vloeistof in het oog veroorzaakt door verhoogde druk in het oog, pijn en verminderd zicht**
- Te veel zuur in de nierbuisjes
- Ernstige huidreactie, waaronder Stevens-Johnson-syndroom, een levensbedreigende huidaandoening waarbij de bovenlaag van de huid loskomt van de onderste lagen en erythma multiforme, een aandoening waarbij gezwollen rode plekken blaren kunnen vormen
- Onaangename geur
- Zwelling van de weefsels rond het oog
- Raynaud-syndroom. Een verstoring van de bloedvaten in de vingers, tenen en oren die pijn en een gevoel van kou veroorzaakt.
- Weefselverkalking (calcinose).

#### **Bijwerkingen waarvan de frequentie niet kon worden vastgesteld:**

- Maculopathie is een ziekte van de macula, het kleine deel van het netvlies waar het gezichtsvermogen het scherpst is. Raadpleeg uw arts als u merkt dat uw gezichtsvermogen verandert of verslechtert.
- Zwelling van het bindvlies van het oog.
- Toxische epidermale necrolyse, dit is een ernstigere vorm van het Stevens-Johnson-syndroom (zie bijwerkingen die zelden voorkomen).

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U TOPAMAX

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Topamax niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

[Nationaal te implementeren]

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Topamax

Het werkzame bestanddeel is topiramaat.

- Elke Topamax filmomhulde tablet bevat 25, 50, 100, 200 mg topiramaat.
- Elke Topamax harde capsule bevat 15, 25, 50 mg topiramaat.

De andere bestanddelen van Topamax staan hieronder vermeld.

[Nationaal te implementeren]

### Hoe ziet Topamax er uit en wat is de inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

<Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:>

<{Naam van de lidstaat}> <{Naam van het geneesmiddel}>  
<{Naam van de lidstaat}> <{Naam van het geneesmiddel}>

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in mm/jjjj**

[Nationaal te implementeren]