

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Epitoram**, 25 mg, tabletki powlekane  
**Epitoram**, 50 mg, tabletki powlekane  
**Epitoram**, 100 mg, tabletki powlekane  
**Epitoram**, 200 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

25 mg: każda tabletki powlekana zawiera 25 mg topiramatu (*Topiramatum*).  
50 mg: każda tabletki powlekana zawiera 50 mg topiramatu (*Topiramatum*).  
100 mg: każda tabletki powlekana zawiera 100 mg topiramatu (*Topiramatum*).  
200 mg: każda tabletki powlekana zawiera 200 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

25 mg: białe, okrągłe tabletki powlekane, z napisem „APO” po jednej stronie i „TP 25” po drugiej stronie.

50 mg: jasnożółte, okrągłe tabletki powlekane, z napisem „APO” po jednej stronie i „TP 50” po drugiej stronie.

100 mg: tabletki powlekane koloru musztardowego, okrągłe, z napisem „APO” po jednej stronie i „TP 100” po drugiej stronie.

200 mg: czerwono-brązowe, okrągłe tabletki powlekane, z napisem „APO” po jednej stronie i „TP 200” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapia częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Terapia uzupełniająca u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta.

Topiramate jest wskazany w zapobieganiu migrenie u dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Topiramate nie jest zalecany w leczeniu ostrego bólu głowy.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od małej dawki, a następnie należy ją stopniowo zwiększać do osiągnięcia dawki skutecznej. Dawka oraz stopniowe jej zwiększanie powinno być dostosowane do odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Nie ma konieczności kontrolowania stężeń topiramatu w osoczu w celu optymalizacji leczenia produktem Epitoram. W rzadkich przypadkach dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może wymagać dostosowania dawki fenytoiny dla uzyskania optymalnego wyniku leczenia. Jeśli Epitoram stosowany jest jako uzupełniający, dodanie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny, może powodować konieczność dostosowania dawki produktu Epitoram.

U pacjentów z atakami padaczki lub bez w wywiadzie, leki przeciwdrgawkowe, w tym topiramat, należy odstawiać stopniowo, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia, bądź zwiększenia częstości napadów padaczki. W badaniach klinicznych dawki dobowe były zmniejszane w tygodniowych odstępach, o 50 do 100 mg u osób dorosłych z epilepsją i o 25 do 50 mg u dorosłych przyjmujących topiramat w dawkach do 100 mg na dobę w profilaktyce migreny. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci topiramat odstawiano stopniowo przez okres 2-8 tygodni.

### Monoterapia padaczki

#### *Zalecenia ogólne*

W przypadku odstawiania jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych w celu zmiany leczenia na monoterapię topiramatem, należy uwzględnić, jaki może mieć to wpływ na skuteczność kontroli napadów. Zaleca się stopniowe zmniejszanie ich dawki o około jedną trzecią, w odstępach dwutygodniowych, chyba, że względy bezpieczeństwa powodują konieczność natychmiastowego zakończenia podawania (stosowanych jednocześnie) innych leków przeciwpadaczkowych.

Po zakończeniu stosowania leków indukujących enzymy może nastąpić zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu. Zmniejszenie dawkowania produktu Epitoram (topiramatu) może być wskazane ze względów klinicznych.

#### *Dorośli*

Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg na noc przez jeden tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, o 25 lub 50 mg na dobę, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli pacjent nie toleruje powyższego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasu.

Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dorosłych wynosi od 100 mg na dobę do 200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 500 mg w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z opornymi na leczenie postaciami padaczki tolerowali topiramat stosowany w monoterapii w dawkach do 1000 mg na dobę. Takie dawkowanie jest zalecane w przypadku wszystkich osób dorosłych, w tym u osób w wieku podeszłym, u których nie występują choroby nerek.

#### *Dzieci i młodzież (dzieci w wieku powyżej 6 lat)*

Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie u dzieci należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej na leczenie. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od dawki od 0,5 do 1 mg/kg masy

ciała podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Dawkę należy stopniowo zwiększać o 0,5 do 1 mg/kg masy ciała na dobę, w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli dziecko nie toleruje powyższego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasu.

Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dzieci w wieku powyżej 6 lat wynosi 100 mg na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie (tj. około 2,0 mg/kg masy ciała na dobę u dzieci w wieku 6-16 lat).

Terapia uzupełniająca w leczeniu padaczki (częściowe napady padaczkowe z lub bez wtórnego uogólnienia, pierwotnie uogólnione napady padaczkowe toniczno-kloniczne lub napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta).

#### *Dorośli*

Stosowanie topiramatu należy rozpocząć od dawki 25 do 50 mg na noc przez jeden tydzień. Odnotowano stosowanie niższych dawek początkowych, ale nie przeprowadzono systematycznych badań z użyciem tego schematu terapeutycznego. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, o 25 do 50 mg na dobę, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów można uzyskać skuteczność terapeutyczną przy stosowaniu produktu raz na dobę.

Dawka 200 mg stanowiła najmniejszą skuteczną dawkę leczniczą, jako terapia uzupełniająca w badaniach klinicznych. Typowa dawka dobową produktu wynosi 200 do 400 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Takie dawkowanie jest zalecane w przypadku wszystkich osób dorosłych, w tym u osób w wieku podeszłym, u których nie występują choroby nerek (patrz rozdział 4.4).

#### *Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i powyżej)*

Zalecana całkowita dawka dobową produktu Epitoram (topiramat) w terapii uzupełniającej wynosi około 5 do 9 mg/kg masy ciała na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg (lub mniej - w zakresie od 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę) podawanych na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych o 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę (podając produkt w dwóch dawkach podzielonych), aby uzyskać optymalną odpowiedź kliniczną na leczenie.

Przebadano również stosowanie topiramatu w dawkach dziennych do 30 mg/kg masy ciała na dobę i stwierdzono, że były one na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów.

#### Migrena

##### *Dorośli*

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę można zwiększać o 25 mg na dobę, w odstępach jednodniowych. Jeśli pacjent nie toleruje powyższego schematu zwiększania dawki, można ją zwiększać w dłuższych odstępach czasu. Niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść ze stosowania produktu w całkowitej dawce dziennej rzędu 50 mg na dobę. Pacjenci otrzymywali produkt w całkowitej dawce dziennej do 200 mg na dobę. Chociaż u niektórych pacjentów dawka ta może być odpowiednia, zalecane jest, aby zwrócić szczególną uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

### *Dzieci i młodzież*

Z powodu niewystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, produkt Epitoram (topiramat) nie jest zalecany do stosowania w leczeniu lub zapobieganiu atakom migreny u dzieci.

### Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Epitoram w szczególnych grupach pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Topiramamat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min), ze względu na zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy dla topiramatu. Pacjenci ze stwierdzonymi zaburzeniami nerek wymagają dłuższego czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego dla każdej dawki. Zaleca się stosowanie połowy dawki początkowej i podtrzymującej (patrz punkt 5.2).

W związku z tym, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stadium końcowym topiramamat jest usuwany z osocza podczas hemodializy, w dniu przeprowadzania dializy powinna zostać podana dodatkowa dawka produktu Epitoram, równa około połowie dawki dobowej. Dodatkową dawkę produktu leczniczego należy podać (w dawkach podzielonych) na początku i po ukończeniu procedury hemodializy. Wielkość dawki dodatkowej może być różna, w zależności od zastosowanego urządzenia do hemodializy (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Topiramamat należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na zmniejszony klirens topiramatu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku z zachowaną prawidłową czynnością nerek.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Epitoram jest dostępny w postaci tabletek powlekanych i należy go przyjmować doustnie. Tabletek powlekanych nie należy dzielić. Epitoram może być podawany niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zapobieganie migrenie u kobiet w ciąży oraz kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W sytuacjach, w których ze względów medycznych wymagane jest szybkie odstawienie topiramatu, zaleca się właściwą obserwację pacjentów (patrz punkt 4.2).

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, po przyjęciu topiramatu może dojść do zwiększenia częstości lub pojawienia się nowych rodzajów napadów padaczkowych. Może to być wynikiem zastosowania zbyt dużej dawki topiramatu, zmniejszenia stężenia we krwi innych, stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych, postępu choroby lub wystąpienia efektu paradoksalnego.

Podczas stosowania topiramatu bardzo ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia organizmu. Nawodnienie może zmniejszyć ryzyko rozwoju kamicy nerkowej (patrz poniżej). Ponadto prawidłowe nawodnienie przed i w trakcie wysiłku fizycznego czy przebywania w wysokiej temperaturze może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8).

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Topiramát podawany kobietom w ciąży może działać szkodliwie i hamować rozwój płodu (niedobór masy ciała w stosunku do wieku ciążowego i mała urodzeniowa masa ciała). Dane pochodzące z rejestru ciąż w Ameryce Północnej (ang. *The North American Antiepileptic Drug*, NAAED) dotyczące topiramatu stosowanego w monoterapii wykazały około 3-krotnie większą częstość występowania rozległych wrodzonych wad rozwojowych (4,3%), w porównaniu z referencyjną grupą pacjentów, którym nie podawano leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Ponadto, dane z innych badań wskazują, że w porównaniu z monoterapią, nasila się ryzyko działania teratogennego wynikającego ze stosowania leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej.

Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem u kobiety w wieku rozrodczym, należy wykonać test ciążowy i zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.5). Pacjentkę należy szczególnie poinformować o ryzyku związanym ze stosowaniem topiramatu w czasie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Nawodnienie

Nawodnienie (zmniejszone pocenie) zgłaszano w związku ze stosowaniem topiramatu. Zmniejszone pocenie się i hipertermia (zwiększenie temperatury ciała) może wystąpić, zwłaszcza u młodszych dzieci narażonych na wysoką temperaturę otoczenia.

#### Zaburzenia nastroju/depresja

Podczas stosowania topiramatu obserwowano częstsze występowanie zaburzeń nastroju i depresji.

#### Próby samobójcze/myśli samobójcze

W niektórych wskazaniach do stosowania leków przeciwpadaczkowych odnotowano u pacjentów występowanie myśli lub zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych z kontrolą placebo wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka zachowań i myśli samobójczych. W tym przypadku mechanizm zwiększenia ryzyka nie jest znany, a na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć związku między zwiększeniem ryzyka a stosowaniem topiramatu.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z podwójną ślepą próbą zdarzenia samobójcze związane z przyjmowaniem produktu leczniczego (myśli samobójcze, próby samobójcze i rzeczywiste samobójstwa) występowały z częstością 0,5% u pacjentów leczonych topiramatem (u 46 z 8652 leczonych pacjentów), przy czym ich częstość była prawie 3 razy większa niż u pacjentów, którym podawano placebo (0,2%; u 8 z 4045 leczonych pacjentów).

Dlatego też należy obserwować pacjentów w celu wykrycia myśli lub objawów zachowań samobójczych oraz, jeśli wystąpią, rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy poinformować pacjentów (oraz ich opiekunów) o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia myśli lub objawów zachowań samobójczych.

#### Ciężkie reakcje skórne

U pacjentów otrzymujących topiramát zgłaszano ciężkie reakcje skórne (Zespół Stevensa-Johnsona)

[ang. *Stevens-Johnson's Syndrome*, SJS] i toksyczną nekrolizę naskórka [ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN]) (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych. W przypadku podejrzenia SJS lub TEN, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Epitoram.

#### Kamica nerkowa

U niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z predyspozycją do kamicy nerkowej, może wystąpić zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych i związanych z tym objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak: kolka nerkowa, bóle w okolicy lędźwiowej czy w boku.

Czynnikami ryzyka kamicy nerkowej są: wcześniejsze występowanie kamieni, kamica w wywiadzie rodzinnym i nadmierne wydalanie wapnia z moczem (patrz poniżej – Kwasica metaboliczna i następstwa). Jednak żaden z tych czynników nie pozwala jednoznacznie przewidzieć wystąpienia kamicy nerkowej w czasie leczenia topiramatem. Ponadto, ryzyko to może być zwiększone u pacjentów, którzy przyjmują inne produkty lecznicze sprzyjające powstawaniu kamieni nerkowych.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens  $CL_{CR} \leq 70$  mL/min), należy zachować ostrożność podczas podawania topiramatu, ponieważ klirens osoczowy i nerkowy topiramatu jest zmniejszony. W celu uzyskania dalszych informacji co do zalecanego dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby topiramatem należy stosować ostrożnie, ze względu na możliwość zmniejszenia klirensu topiramatu.

#### Zespół ostrej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania

U pacjentów przyjmujących topiramatem zgłaszano wystąpienie zespołu składającego się z ostrej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawami zespołu są: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból gałki ocznej. W badaniach oftalmologicznych można stwierdzić niektóre lub wszystkie z następujących objawów: krótkowzroczność, rozszerzenie źrenicy, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienie), odwarstwienia naczyńki, odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki, zmiany dotyczące plamki żółtej (*macular striae*) oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Zespołowi może towarzyszyć wysięk nadržęskowy (nad ciałkiem rzęskowym) powodujący przesunięcie do przodu soczewki i tęczówki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy pojawiają się zazwyczaj w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry z wąskim kątem przesączania, która rzadko występuje przed 40 rokiem życia, jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania związaną z przyjmowaniem topiramatu obserwowano zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Leczenie obejmuje: najszybsze, jak to tylko możliwe w ocenie lekarza prowadzącego, przerwanie leczenia topiramatem i postępowanie zmierzające do obniżenia ciśnienia w gałce ocznej. Działania te zwykle prowadzą do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Nieleczone podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe niezależnie od etiologii może prowadzić do poważnych następstw, w tym całkowitej utraty wzroku.

Należy określić, czy pacjenci z przebytymi zaburzeniami oka mogą być leczeni topiramatem.

#### Utrata części pola widzenia

U pacjentów stosujących topiramatem zgłaszano utratę części pola widzenia niezależnie od

podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego. W badaniach klinicznych większość z tych zdarzeń ustępowała po odstawieniu topiramatu. Jeśli wystąpi utrata części pola widzenia podczas leczenia topiramatem, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Epitoram.

### Kwasica metaboliczna i następstwa

Podczas leczenia topiramatem może wystąpić hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (tzn. zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy normy, przy braku zasadowicy oddechowej). Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy jest spowodowane hamującym działaniem topiramatu na aktywność anhidrazy węglanowej w nerkach. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy może wystąpić zarówno na początku podawania produktu leczniczego, jak i w późniejszym okresie leczenia. Zmniejszenie to jest zwykle niewielkie do umiarkowanego (średnio wynosi ono 4 mmol/l po dawkach topiramatu 100 mg na dobę lub większych u dorosłych oraz około 6 mg/kg masy ciała na dobę u dzieci). Rzadko zdarza się, aby u pacjentów stężenie wodorowęglanów w surowicy zmniejszyło się poniżej 10 mmol/l. Niektóre stany chorobowe i procedury lecznicze prowadzące do rozwoju kwasicy (takie jak: choroby nerek, ciężkie zaburzenia oddechowe, stan padaczkowy, biegunka, zabiegi chirurgiczne, dieta ketogenna, niektóre produkty lecznicze) mogą dodatkowo, poza samym topiramatem, wpływać na zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy.

Przewlekła, nieleczona kwasica metaboliczna zwiększa ryzyko powstawania kamicy nerkowej i nefrokalcynozy i potencjalnie może prowadzić do osteopenii (patrz poniżej - kamica nerkowa).

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowolnić tempo wzrostu. Wpływ topiramatu na wzrost i rozwój kości nie został w sposób systematyczny zbadany w populacji dorosłych. U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 15 lat przeprowadzono otwarte badanie trwające jeden rok (patrz punkt 5.1).

Zależnie od współistniejących stanów predysponujących, podczas leczenia topiramatem zaleca się właściwą ocenę obejmującą oznaczenie stężenia wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpią objawy (np. oddech Kussmaula, duszność, anoreksja, nudności, wymioty, nadmierne zmęczenie, tachykardia lub arytmia) wskazujące na wystąpienie kwasicy metabolicznej zaleca się oznaczenie stężenia wodorowęglanów w surowicy. Jeśli dojdzie do wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej, lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie terapii topiramatem (poprzedzone stopniowym redukowaniem dawek).

Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z jednostkami chorobowymi lub u których prowadzi się leczenie, stanowiące czynnik ryzyka dla wystąpienia kwasicy metabolicznej.

### Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia poznawcze w padaczce mają wieloczynnikowe podłoże i mogą mieć niejasne pochodzenie lub występować z powodu padaczki lub leczenia przeciwpadaczkowego. W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o zaburzeniach funkcji poznawczych u dorosłych leczonych topiramatem, co wymagało zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem. Wyniki badań dotyczące funkcji poznawczych u dzieci leczonych topiramatem są niewystarczające i jego wpływ w tym zakresie musi być jeszcze wyjaśniony.

### Hiperamonemia i encefalopatia

Podczas leczenia topiramatem, u pacjentów opisywano hiperamonemię z encefalopatią lub bez (patrz punkt 4.8). Ryzyko hiperamonemii jest zależne od dawki topiramatu. Hiperamonemię zgłaszano częściej, gdy topiramat był stosowany jednocześnie z kwasem walproinowym (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których wystąpi niewyjaśniony letarg lub zmiany stanu psychicznego związane z monoterapią lub terapią skojarzoną topiramatem, należy rozważyć możliwość wystąpienia encefalopatii związanej z hiperamonemią i należy zalecić pomiar stężenia amoniaku.

#### Uzupełnianie substancji odżywczych

U niektórych pacjentów wystąpić może utrata masy ciała podczas leczenia topiramatem. Zaleca się monitorowanie w kierunku zmniejszenia masy ciała u pacjentów przyjmujących topiramat. Jeżeli podczas leczenia u pacjenta wystąpi zmniejszenie masy ciała, można rozważyć zwiększenie ilości spożywanego pokarmu lub stosowanie diety uzupełniającej.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ produktu Epitoram na inne leki przeciwpadaczkowe

Topiramat włączony do terapii jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoina, karbamazepina, kwasem walproinowym, fenobarbitem, prymidonem) nie wpływa na stężenia tych leków w osoczu w stanie stacjonarnym. Wyjątek rzadko stanowią pacjenci, u których dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną mogło sporadycznie spowodować zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Możliwe, że spowodowane jest to hamowaniem aktywności swoistej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). Z tego powodu, u pacjentów leczonych fenytoiną, u których występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy toksyczności, zaleca się monitorowanie jej stężenia. Badania nad interakcjami farmakokinetycznymi u pacjentów z padaczką wykazały, że dodanie topiramatu do leczenia lamotryginą nie wpływa na stężenia lamotryginy w stanie stacjonarnym w osoczu, po dawkach topiramatu od 100 do 400 mg na dobę. Ponadto, nie stwierdzono zmian stężenia topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu podczas odstawiania lamotryginy lub po jej odstawieniu (średnia dawka 327 mg na dobę).

Topiramat jest inhibitorem enzymu CYP 2C19, a więc może wpływać na metabolizm innych związków metabolizowanych przez ten enzym (np. diazepam, imipramina, moklobemid, proguanil, omeprazol).

#### Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na produkt Epitoram

Fenytoina i karbamazepina powodują zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu. Jednoczesne podawanie, a także odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny u pacjentów leczonych topiramatem może powodować konieczność dostosowywania dawki topiramatu. Dostosowywanie dawki należy prowadzić stopniowo w zależności od efektu klinicznego. Jednoczesne podawanie lub odstawienie kwasu walproinowego nie powoduje klinicznie istotnych zmian stężenia topiramatu w osoczu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Epitoram. Interakcje topiramatu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) zostały zestawione w poniższej tabeli:

LPP stosowany jednocześnie z topiramatem	Stężenie LPP w osoczu	Stężenie topiramatu w osoczu
Fenytoina	↔**	↓
Karbamazepina	↔	↓
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NB
Prymidon	↔	NB

↔ = brak wpływu (zmiana ≤15%)

\*\* = zwiększenie stężenia w osoczu u pojedynczych pacjentów

↓ = zmniejszenie stężenia w osoczu

NB = nie badano



LPP = lek przeciwpadaczkowy

### Interakcje z innymi lekami

#### *Digoksyna*

W badaniu z użyciem pojedynczej dawki, pole pod krzywą stężenia digoksyny w osoczu (AUC) zmniejszyło się o 12% wskutek jednoczesnego podania topiramatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie zostało ustalone. U pacjentów leczonych digoksyną, którym jednocześnie podaje się lub odstawia topiramat, zaleca się rutynowe monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy.

#### *Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy*

Jednoczesne podawanie topiramatu i alkoholu lub leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy nie było przedmiotem badań klinicznych. Zaleca się, aby nie stosować topiramatu jednocześnie z alkoholem lub innymi lekami wpływającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

#### *Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)*

Obserwowano zmniejszoną skuteczność topiramatu, będącą wynikiem zmniejszonego jego stężenia we krwi, podczas jednoczesnego stosowania topiramatu z dziurawcem zwyczajnym. Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych oceniających możliwość wystąpienia tej interakcji.

#### *Doustne środki antykoncepcyjne*

W badaniu interakcji farmakokinetycznych ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi u zdrowych ochotniczek użyto produktu zawierającego 1 mg noretyndronu (NET) i 35 µg etynyloestradiolu (EE). Równocześnie stosowany, jako jedyny lek przeciwpadaczkowy, topiramat, w dawce od 50 do 200 mg na dobę nie powodował statystycznie istotnych zmian w średniej ekspozycji (pole pod krzywą - AUC) dla żadnego z komponentów środka antykoncepcyjnego. W innym badaniu, ekspozycja na EE była zmniejszona w stopniu statystycznie istotnym, w przypadku podawania topiramatu w dawkach 200, 400 i 800 mg na dobę (odpowiednio o 18%, 21% i 30%), w terapii dodanej u chorych z padaczką otrzymujących także kwas walproinowy. W obu wspomnianych badaniach, topiramat (podawany w dawce od 50 do 200 mg na dobę u zdrowych ochotniczek i od 200 do 800 mg na dobę u pacjentek z padaczką) nie wpływał znamienne na ekspozycję na NET. Chociaż w przedziale dawek topiramatu od 200 do 800 mg na dobę (u pacjentek z padaczką) zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na EE, nie stwierdzono istotnych, zależnych od dawki zmian w ekspozycji na EE dla dawek od 50 do 200 mg na dobę (u zdrowych ochotniczek). Nie jest znane kliniczne znaczenie obserwowanych zmian. U pacjentek stosujących jednocześnie z topiramatem złożone, doustne środki antykoncepcyjne, należy liczyć się ze zmniejszoną skutecznością działania antykoncepcyjnego oraz z częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentki stosujące środki antykoncepcyjne zawierające estrogen, powinny zgłaszać wszelkie zmiany w rytmie krwawień miesięczkowych. Skuteczność antykoncepcji u tych pacjentek może być zmniejszona, nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe.

#### *Lit*

U zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie (wartości AUC o 18%) układowej ekspozycji na lit podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w dawce 200 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym podczas leczenia topiramatem w dawce 200 mg na dobę, farmakokinetyka litu była niezmienną; obserwowano jednak zwiększenie układowej ekspozycji (wartości AUC o 26%) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg na dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania z topiramatem należy monitorować stężenie litu we krwi.

#### *Rysperydon*

Badania interakcji leków prowadzone z zastosowaniem dawki jednorazowej u zdrowych ochotników i dawek wielokrotnych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wykazały podobne wyniki. Podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w zwiększanych dawkach, wynoszących 100, 250 i 400 mg na dobę stwierdzono zmniejszenie układowej ekspozycji (zmniejszenie wartości AUC w stanie stacjonarnym o 16% i 33%, odpowiednio po dawkach 250 i 400 mg na dobę) na rysperydon (podawany w dawkach wynoszących od 1 do 6 mg na dobę). Jednakże różnice w wartości AUC dla całej cząsteczki aktywnej między leczeniem samym rysperydonem oraz leczeniem skojarzonym z topiramatem nie były istotne statystycznie. Obserwowano minimalne zmiany farmakokinetyki całej aktywnej frakcji (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon) i brak zmian farmakokinetyki samego 9-hydroksyrysperydonu. Nie stwierdzono istotnych zmian układowej ekspozycji na całą aktywną frakcję czy na topiramate. Po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem (1 do 6 mg/dobę) znacznie częściej zgłaszano działania niepożądane niż przed włączeniem topiramatu (250 do 400 mg na dobę) odpowiednio 90% i 54%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem były: senność (27% i 12%), zaburzenia czucia (22% i 0%) oraz nudności (odpowiednio 18% i 9%).

#### *Hydrochlorotiazyd (HCTZ)*

W badaniach interakcji z innymi lekami prowadzonymi z udziałem zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne HCTZ (stosowanego w dawce 25 mg raz na dobę) i topiramatu (stosowanego w dawce 96 mg co 12 godzin), zarówno wówczas, gdy leki te były stosowane w monoterapii, jak i jednocześnie. Wyniki tego badania wskazują, że maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) topiramatu zwiększało się o 27%, a wartość AUC zwiększała się o 29%, gdy do leczenia topiramatem dodano HCTZ. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane. Dodanie HCTZ do terapii topiramatem może wymagać dostosowania dawek topiramatu. Parametry farmakokinetyczne HCTZ w stanie stacjonarnym nie zmieniły się istotnie w trakcie jednoczesnego podawania topiramatu. Badania laboratoryjne wskazały także zmniejszenie stężenia potasu w surowicy w następstwie podania topiramatu lub HCTZ, które było większe wówczas, gdy HCTZ i topiramate stosowano jednocześnie.

#### *Metformina*

W badaniu interakcji leków, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne metforminy i topiramatu w osoczu, gdy leki te podawane były oddzielnie oraz gdy metforminę i topiramate podawano jednocześnie. Wyniki tego badania wskazały, że średnie maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) oraz średnie wartości pola pod krzywą zależności stężenia metforminy w osoczu od czasu ( $AUC_{0-12h}$ ), dla metforminy zwiększyły się odpowiednio o 18% i 25%, podczas gdy klirens topiramatu zmniejszył się o 20%, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem. Topiramate nie wpływał na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego ( $t_{max}$ ) metforminy. Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne. Po doustnym podaniu topiramatu, gdy podawany jest on jednocześnie z metforminą, jego klirens ulega zmniejszeniu. Nie jest znany zakres zmian klirensu topiramatu. Kliniczne znaczenie wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu nie jest jasne.

Należy zwrócić szczególną uwagę na właściwe monitorowanie parametrów cukrzycy, u pacjentów leczonych metforminą, gdy topiramate jest dodawany lub wycofywany z terapii.

#### *Pioglitazon*

W badaniu interakcji leków u zdrowych ochotników oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne topiramatu i pioglitazonu, gdy leki te podawane były oddzielnie oraz gdy topiramate i pioglitazon podawano jednocześnie. Zaobserwowano zmniejszenie o 15% pola pod krzywą  $AUC_{\tau,ss}$  dla pioglitazonu i brak zmian wartości  $C_{max,ss}$ . Wyniki te nie były istotne statystycznie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie o 13% i 16% odpowiednio wartości  $C_{max,ss}$  i  $AUC_{\tau,ss}$  w odniesieniu

do aktywnego hydroksymetabolitu, jak również zmniejszenie o 60% wartości  $C_{max,ss}$  i  $AUC_{\tau,ss}$  w odniesieniu do aktywnego ketometabolitu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Jeżeli topiramatem jest dołączany do leczenia pioglitazonem lub pioglitazon jest dodawany do leczenia topiramatem, należy zachować szczególną ostrożność podczas rutynowego monitorowania pacjentów, w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

### *Glibenklamid*

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano farmakokinetykę glibenklamid w stanie stacjonarnym (5 mg na dobę) podawanego w monoterapii i jednocześnie z topiramatem (150 mg na dobę). Podczas podawania topiramatu stwierdzono zmniejszenie wartości  $AUC_{24}$  glibenklamid o 25%. Układowa ekspozycja na aktywne metabolity, 4-*trans*-hydroksygliburyd (M1) i 3-*cis*-hydroksygliburyd (M2), także uległa zmniejszeniu – odpowiednio o 13% i 15%. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym nie była zmieniona podczas jednoczesnego podawania glibenklamid.

W przypadku dodania topiramatu do terapii glibenklamidem lub glibenklamid do leczenia topiramatem należy zwrócić szczególną uwagę na rutynową obserwację pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli cukrzycy.

### Inne rodzaje interakcji

#### *Środki predysponujące do wystąpienia kamicy nerkowej*

Topiramatem stosowany jednocześnie z innymi środkami mogącymi wywołać kamicy nerkową może zwiększać ryzyko jej wystąpienia. Podczas stosowania topiramatu należy unikać stosowania takich środków, ponieważ mogą one tworzyć fizjologiczne środowisko zwiększające ryzyko powstawania kamieni nerkowych.

#### *Kwas walproinowy*

Jednoczesne stosowanie topiramatu z kwasem walproinowym wiązało się ze zwiększeniem stężenia amoniaku we krwi z towarzyszącą encefalopatią lub bez encefalopatii u pacjentów, którzy tolerowali monoterapię każdym z leków (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.8). W większości przypadków wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych powodowało przerwanie stosowania jednego z leków. To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznych.

Podczas jednoczesnego stosowania topiramatu i kwasu walproinowego (VPA) zgłaszano hipotermię, definiowaną jako niezamierzone zmniejszenie temperatury ciała  $<35^{\circ}\text{C}$ , zarówno w połączeniu z hiperamonemią (zwiększone stężenie amoniaku we krwi) lub bez hiperamonemii. U pacjentów jednocześnie przyjmujących topiramatem i kwas walproinowy to działanie niepożądane może wystąpić po rozpoczęciu leczenia topiramatem lub po zwiększeniu dawki dobowej topiramatu.

#### *Warfaryna*

U pacjentów leczonych topiramatem w skojarzeniu z warfaryną stwierdzano zmniejszenie czasu protrombinowego/międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (PT/INR). Dlatego należy regularnie badać INR u pacjentów leczonych jednocześnie topiramatem i warfaryną).

### Dodatkowe badania na temat farmakokinetycznych interakcji leku

Przeprowadzono badania kliniczne w celu oceny potencjalnych interakcji farmakokinetycznych między topiramatem i innymi lekami. Podsumowanie zmian w średnim stężeniu maksymalnym ( $C_{max}$ ) lub wartości pola pod krzywą (AUC), jako wynik interakcji między lekami, przedstawiono poniżej. W drugiej kolumnie (stężenie leku stosowanego jednocześnie z topiramatem) przedstawiono zmianę wartości stężenia leku, wymienionego w pierwszej kolumnie, po dodaniu topiramatu. Trzecia kolumna (stężenie topiramatu we krwi) pokazuje wpływ zastosowania leku wymienionego w pierwszej kolumnie na stężenie topiramatu.

## Podsumowanie wyników dodatkowych badań klinicznych dotyczących farmakokinetycznych interakcji leku

Lek stosowany z topiramatem	Stężenie leku stosowanego z topiramatem <sup>a</sup>	Stężenie topiramatu <sup>a</sup>
Amitryptylina	↔ 20% zwiększenie wartości C <sub>max</sub> i AUC dla metabolitu nortryptyliny	NB
Dihydroergotamina (p.o. i s.c.)	↔	↔
Haloperydol	↔ 31% zwiększenie wartości AUC dla zmniejszonej ilości metabolitu	NB
Propranolol	↔ 17% zwiększenie wartości C <sub>max</sub> dla 4-OH-propranololu (topiramat 50 mg co 12 godzin)	9% i 16% zwiększenie wartości C <sub>max</sub> , 9% i 17% zwiększenie wartości AUC (propranolol 40 i 80 mg odpowiednio co 12 godzin)
Sumatryptan (p.o. i s.c.)	↔	NB
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% zmniejszenie wartości AUC dla diltiazemu i 18% obniżenie wartości dla DEA, oraz ↔ dla DEM*	20% zwiększenie wartości AUC
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	16% zwiększenie wartości AUC (topiramat 50 mg co 12 godzin) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> % zmiany wartości średniego stężenia maksymalnego C<sub>max</sub> lub pola pod krzywą AUC w odniesieniu do monoterapii  
↔ = brak wpływu na wartość C<sub>max</sub> i AUC (≤ 15% zmiany) związku macierzystego  
NB = nie badano  
\*DEA = deacetylodiltiazem, DEM = N-demetylodiltiazem  
<sup>b</sup> Flunaryzyna; zwiększenie wartości AUC o 14% u osób przyjmujących flunaryzynę w monoterapii. Zwiększenie może być spowodowane akumulacją leku podczas osiągnięcia stanu stacjonarnego.

### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Ciąża

##### *Ogólne ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi*

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zasięgnąć porady lekarza specjalisty. Należy rozważyć konieczność stosowania leków przeciwpadaczkowych, gdy kobieta planuje zajść w ciążę. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

W zależności od podawanych leków przeciwpadaczkowych, leczenie wieloma lekami przeciwpadaczkowymi jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia, dlatego jeżeli jest to tylko możliwe, należy stosować monoterapię.

##### *Ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu*

Topiramat wykazywał działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików (patrz punkt 5.3). U szczurów topiramat przenikał przez barierę łożyskową.

U ludzi topiramat przenika przez łożysko, a jego podobne stężenia odnotowano we krwi pępowinowej i u matki.

Dane kliniczne pochodzące z rejestrów ciąży wskazują, że u niemowląt, które były narażone na topiramate stosowany w monoterapii występuje nasilone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych (szczególnie rozszczep wargi/podniebienia, spodziectwo i anomalie dotyczące różnych części ciała) następujące po ekspozycji w pierwszym trymestrze. Dane pochodzące z rejestru ciąż w Ameryce Północnej (ang. *The North American Antiepileptic Drug, NAAED*) wykazały dla topiramatu stosowanego w monoterapii około 3 razy większą częstość występowania rozległych wrodzonych wad rozwojowych (4,3%) w porównaniu z grupą odniesienia, pacjentów nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Dodatkowo dane z innych badań wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia działań teratogennych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią. Uważa się, że istnieje ryzyko uzależnienia od dawki; takie reakcje obserwowano po podaniu wszystkich dawek. U kobiet leczonych topiramatem, które urodziły dziecko z wrodzoną wadą rozwojową nasila się ryzyko wad rozwojowych u płodów w kolejnych ciążach, gdy są narażone na działanie topiramatu.

Ponadto stwierdzono zwiększoną częstość występowania małej urodzeniowej masy ciała (<2500 gramów) w porównaniu z grupą wzorcową. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania małych płodów w wieku ciążowym (SGA, określona jako masa urodzeniowa poniżej 10 percentyla skorygowana w odniesieniu do ich wieku ciążowego, stratyfikowana przez płęć). Nie można było ustalić długotrwałych konsekwencji wyników SGA.

#### *Wskazanie w leczeniu padaczki*

U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć alternatywne metody leczenia. Jeśli topiramate jest podawany kobietom w wieku rozrodczym, zaleca się zastosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5) i przekazanie pacjentce pełnej informacji o znanym ryzyku wystąpienia niekontrolowanych napadów padaczkowych oraz potencjalnym zagrożeniu dla płodu wynikającym ze stosowania tego produktu leczniczego. Jeśli kobieta planuje zajść w ciążę, zaleca się wstępną wizytę w celu ponownej oceny leczenia i rozważenia innych metod leczenia. Jeśli topiramate był podawany w pierwszym trymestrze ciąży, należy przeprowadzić uważne monitorowanie prenatalne.

#### *Wskazanie w zapobieganiu migrenie*

Topiramate jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie topiramatu do mleka. Wydzielanie topiramatu do mleka kobiecego nie podlegało ocenie w trakcie kontrolowanych badań. Ograniczone obserwacje u pacjentek wskazują, że topiramate jest w znacznym stopniu wydzielany do mleka kobiecego. Obserwowano następujące działania niepożądane u noworodków/ niemowląt karmionych piersią przez matki stosujące topiramate: biegunka, senność, drażliwość i niewystarczający przyrost masy ciała. Dlatego należy podjąć decyzję, czy zaniechać karmienia piersią, czy przerwać terapię topiramatem lub z niej zrezygnować, mając na uwadze korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia topiramatem dla matki (patrz punkt 4.4).

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzenia płodności spowodowanego podawaniem topiramatu (patrz punkt 5.3). Nie ustalono wpływu topiramatu na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Topiramate wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Topiramate wywiera wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy oraz inne zaburzenia. Może także powodować zaburzenia widzenia i (lub)

niewyraźne widzenie. Te działania niepożądane mogą być niebezpieczne dla pacjentów kierujących pojazdami mechanicznymi i obsługujących maszyny, zwłaszcza do czasu ustalenia indywidualnej reakcji pacjenta na produkt.

#### 4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania topiramatu ustalono na podstawie informacji pochodzących z bazy danych badania klinicznego obejmującej 4111 pacjentów (3182 leczonych topiramatem i 929 placebo), którzy wzięli udział w 20 badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą oraz z danych na temat 2847 pacjentów uczestniczących w 34 badaniach z otwartą próbą. Badanie dotyczyło zastosowania topiramatu odpowiednio w terapii uzupełniającej pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, częściowych napadów padaczkowych i napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gestauta, jak i w monoterapii w przypadku świeżo rozpoznanej padaczki lub profilaktyce migreny. Większość występujących w badaniach klinicznych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań klinicznych, jak i w trakcie obserwacji w okresie porejestacyjnym (oznaczone "\*") zostały wymienione wg częstości ich występowania w badaniach klinicznych w tabeli 1. Uszeregowane są one pod względem następującej częstości występowania:

bardzo często	≥1/10;
często	≥1/100 do <1/10;
niezbyt często	≥1/1000 do <1/100;
rzadko	≥1/10 000 do <1/1000;
nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Najczęstsze działania niepożądane (o częstości występowania >5% i większej od obserwowanej w badaniach z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo dla topiramatu stosowanego w co najmniej jednym wskazaniu) są następujące: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, spowolnienie czynności psychicznych, depresja, zaburzenia ekspresji werbalnej, bezsenność, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia mowy i smaku, przeczulica, letarg, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenia, podwójne widzenie, nieostre widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, rozdrażnienie i zmniejszenie masy ciała.

**Tabela 1: Działania niepożądane topiramatu**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli*				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Leukopenia, małopłytkowość, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia	Neutropenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			Obrzęk alergiczny*, obrzęk spojówek*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	Kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, polidypsja	Kwasica hiperchloremiczna, hiperamonemia*, encefalopatia związana z	

				hiperamonemią*	
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Spowolnienie procesów myślowych, bezsenność, zaburzenie ekspresji mowy, lęk, stan splątania, dezorientacja, agresja, nagle zmieniony nastrój, pobudzenie, chwiejny nastrój, nastrój depresyjny, gniew, nieprawidłowe zachowanie	Myśli samobójcze, próby samobójcze, omamy, zaburzenia psychotyczne, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, apatia, brak spontanicznej mowy, zaburzenia snu, chwiejność emocjonalna, obniżenie libido, niepokój ruchowy, płacz, zacinanie się w mowie, euforyczny nastrój, paranoja, perseweracja, lęk napadowy, płaczliwość, trudności z czytaniem, trudności z zasypianiem (bezsenność początkowa), spłylenie afektu, nieprawidłowe myślenie, utrata libido, obojętność, trudności z utrzymaniem snu (bezsenność środkowa), rozproszenie, wczesne budzenie się rano, napady lęku, podwyższony nastrój	Mania, zaburzenia lękowe, poczucie braku nadziei/rozpaczy*, hipomania	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, senność, zawroty głowy	Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia kognitywne, upośledzenie umysłowe, zaburzenia funkcji psychomotorycznych, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej,	Zmniejszony poziom świadomości, drgawki typu grand mal, uszkodzenie pola widzenia, zespół napadów częściowych, zaburzenia mowy, nadaktywność psychomotoryczna, omdlenia, zaburzenia czucia, ślinienie się, nadmierna senność, afazja, powtarzanie, hipokinezja, dyskinezja, posturalne zawroty	Apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, brak reakcji na bodźce	

		drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, uspokojenie	głowy, niska jakość snu, uczucie pieczenia, utrata czucia, węch opaczny, zespół mózdkowy, dysestezja, upośledzenie smaku, stupor, niezdarność, aura migrenowa, brak smaku, dysgrafia, dysfazja, neuropatia obwodowa, stany przedomdleniowe, dystonia, mrowienie		
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia	Zmniejszona ostrość widzenia, mroczki, krótkowzroczność*, nieprawidłowe odczucia w oku*, suchość oka, światłowstręt, kurcz powiek, wzmożone łzawienie, błyski, rozszerzenie źrenic, starczowzroczność	Ślepotą jednostronna, ślepotą przemijająca, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, obrzęk powiek*, ślepotą zmierzchowa, niedowidzenie	Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*, zwyrodnienie płamki żółtej*, zaburzenia ruchu gałek ocznych*, obrzęk spojówek*, zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha	Głuchota, głuchota jednostronna, głuchota neurosensoryczna, poczucie dyskomfortu w uchu, uszkodzenie słuchu		
Zaburzenia serca			Bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatania		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie, uderzenia gorąca	Zespół Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błon śluzowych nosa, wodnisty wyciek z nosa,	Duszność wysiłkowa, nadmierne wydzielanie z zatok przynosowych, dysfonia		



		kaszel			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka	Wymioty, zaparcia, bolesność w nadbrzuszu, niestrawność, ból brzucha, uczucie suchości w jamie ustnej, uczucie dyskomfortu w żołądku, parestezje w okolicy ust, zapalenie błony śluzowej żołądka, dyskomfort brzuszny	Zapalenie trzustki, wzdęcia, choroba refluksowa, ból w dolnej części brzucha, niedoczulica okolicy ust, krwawienia z dziąseł, wzdęcie brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu, tkliwość w obrębie brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, ból w jamie ustnej, nieprzyjemny zapach z ust, ból języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, wysypka, świąd	Brak potu, niedoczulica twarzy, pokrzywka, rumień, świąd uogólniony, wysypka plamkowa, przebarwienia skóry, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy	Zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*, patologiczny odór skórny, obrzęk wokół oczu*, lokalna pokrzywka	Toksyczna nekroliza naskórka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Artralgia, skurcze mięśni, bóle mięśni, drżenia mięśniowe, słabość mięśniowa, ból struktur mięśniowo-szkieletowych klatki piersiowej	Obrzęk stawów*, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból w boku, zmęczenie mięśni	Uczucie dyskomfortu w kończynach*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa, częstomocz, dyzuria, nefrocalcynoza*	Kamienie w drogach moczowych, nietrzymanie moczu, krwiomocz, nagłe uczucie parcia na pęcherz, kolka nerkowa, ból nerki	Kamienie moczowodowe, nerkowa kwasica cewkowa*	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji, zaburzenia czynności seksualnych		
Zaburzenia	Zmęczenie	Gorączka,	Hipertermia,	Obrzęk twarzy	

ogólne i stany w miejscu podania		astenia, drażliwość, zaburzenia chodu, złe samopoczucie, apatia	nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne*, spowolnienie, obwodowe uczucie zimna, uczucie upojenia, uczucie niepokoju		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała*	Obecne kryształki w moczu, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek, zwiększone stężenie enzymów wątrobowych	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanu sodu we krwi	
Uwarunkowania społeczne			Trudności w uczeniu się		
* zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość ich występowania obliczono na podstawie częstości w badaniach klinicznych lub obliczono jeśli zdarzenie nie wystąpiło w badaniach klinicznych..					

Wrodzone wady rozwojowe i zahamowanie wzrostu płodu (patrz punkt 4.4 i punkt 4.6).

#### Dzieci i młodzież

Działania niepożądane zgłaszane częściej u dzieci (>2-krotnie) niż u osób dorosłych, podczas badań z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo to:

- zmniejszony apetyt
- zwiększony apetyt
- kwasica hiperchloremiczna
- hipokaliemia
- zaburzenia zachowania
- napady agresji
- apatia
- trudności z zaśnięciem
- myśli samobójcze
- zaburzenia koncentracji
- letarg
- zaburzenia rytmu okołodobowego
- sen niskiej jakości
- nasilone łzawienie
- bradykardia zatokowa
- nieprawidłowe odczucia
- zaburzenia chodu.

Działania niepożądane, które odnotowano tylko u dzieci podczas badań z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo to:

- eozynofilia
- nadaktywność psychoruchowa

- zawroty głowy
- wymioty
- hipertermia
- gorączka
- trudności w uczeniu się.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Odnotowano przypadki przedawkowania topiramatu. Zaobserwowano następujące objawy podmiotowe i przedmiotowe: drgawki, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, zaburzenia myślenia, letarg, zaburzenia koordynacji, stupor, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresję. W większości przypadków nie miały one ciężkich następstw klinicznych, ale odnotowano również zgony pacjentów po przedawkowaniu wielu leków, w tym topiramatu.

Przedawkowanie topiramatu może spowodować ciężką kwasicę metaboliczną (patrz punkt 4.4.).

### Leczenie

W razie ostrego przedawkowania, należy przerwać stosowanie topiramatu i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące do czasu zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności klinicznej. Pacjent powinien być dobrze nawodniony. Wykazano, iż hemodializa jest skutecznym środkiem eliminacji topiramatu z organizmu. Inne środki zapobiegawcze mogą być również podejmowane według uznania lekarza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX11.

Topiramate sklasyfikowany jest jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego i w profilaktyce migreny topiramatu. W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych w hodowli neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować przeciwpadaczkowe działanie topiramatu.

Potencjały czynnościowe wielokrotnie wywoływane przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramate w sposób czasowo zależny, wskazując na blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramate zwiększa częstość z jaką kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA)

aktywuje receptory GABA<sub>A</sub> i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramate nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.

Działanie to nie było blokowane przez flumazenil - antagonistę benzodiazepin. Ponadto topiramate nie wydłużał czasu otwarcia kanałów, co odróżnia topiramate od barbituranów, które modulują receptory GABA<sub>A</sub>.

Ponieważ profil działania przeciwpadaczkowego topiramatu różni się znacznie od działania benzodiazepin, topiramate może modulować czynność niewrażliwego na benzodiazepiny podtypu receptora GABA<sub>A</sub>. Topiramate antagonizuje działanie kwasu kainowego w zakresie pobudzenia działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwasu kainowego/ kwasu α-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego (AMPA) bez widocznego wpływu na aktywność N-metylo-D-asparagianinu (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramatu było zależne od stężenia w zakresie od 1 μM do 200 μM, a minimalną aktywność stwierdzano dla stężeń od 1 μM do 10 μM.

Ponadto topiramate jest inhibitorem niektórych izoenzymów anhidrazy węglanowej, lecz znacznie słabszym niż acetazolamid, znany inhibitor anhidrazy węglanowej. Ten efekt farmakologiczny nie wydaje się stanowić głównej składowej aktywności przeciwpadaczkowej topiramatu.

W badaniach na zwierzętach topiramate wykazywał działanie przeciwdrgawkowe u szczurów i u myszy w testach drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny. Wykazywał również skuteczność w modelach padaczki u gryzoni, w tym w przypadku spontanicznej padaczki u szczurów z napadami tonicznymi i napadami podobnymi do napadów *absence* oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych, wywołanych pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedotlenieniem. Topiramate tylko nieznacznie blokuje drgawki kloniczne wywołane przez pentetrazol, antagonistę receptora GABA<sub>A</sub>.

Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że jednoczesne stosowanie topiramatu i karbamazepiny lub fenobarbitalu powoduje synergistyczne działanie przeciwdrgawkowe, natomiast w skojarzeniu z fenytoiną stwierdzono działanie addycyjne. W kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej nie stwierdzono korelacji między stężeniem topiramatu w osoczu i działaniem klinicznym. Nie stwierdzono tolerancji na topiramate u ludzi.

#### *Napady nieświadomości*

Przeprowadzono dwa małe, jednoramienna badania u dzieci w wieku 4 -11 lat (CAPSS-326 i TOPAMAT-ABS-001). Jedną grupę stanowiło 5 dzieci, a drugą 12 dzieci przed zakończeniem badań z powodu braku odpowiedzi terapeutycznej. Dawki stosowane w tych badaniach wyniosły do około 12 mg/kg w badaniu TOPAMAT-ABS-001 i nie więcej niż 9 mg/kg masy ciała na dobę lub 400 mg na dobę w badaniu CAPSS-326. Badania te nie dostarczyły wystarczających dowodów, aby wyciągnąć wnioski dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania topiramatu u dzieci i młodzieży.

#### *Monoterapia u pacjentów w wieku od 6 do 15 lat z nowym lub niedawnym wystąpieniem padaczki*

Przeprowadzono trwające jeden rok, otwarte badanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 15 lat, obejmujące 63 pacjentów z niedawnym lub nowym wystąpieniem padaczki, w celu oceny wpływu topiramatu (28 pacjentów) w porównaniu z lewetyracetamem, na wzrost, rozwój i mineralizację kości. Stały wzrost obserwowano w obu grupach leczonych, ale w grupie topiramatu stwierdzono, statystycznie istotne, zmniejszenie średniej rocznej zmiany masy ciała i gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu z grupą lewetyracetamu. Podobną tendencję zaobserwowano również w przypadku wzrostu i szybkości wzrostu, ale nie była ona statystycznie istotna. Zmiany związane ze wzrostem nie były istotne klinicznie ani nie ograniczały leczenia. Nie można wykluczyć innych czynników zakłócających.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletki powlekane i kapsułki twarde zawierające topiramate są biorównoważne.

Parametry farmakokinetyczne topiramatu w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi wykazują jego długi okres półtrwania, liniową farmakokinetykę, wydalanie głównie przez nerki, brak znaczącego wiązania z białkami osocza i brak klinicznie aktywnych metabolitów.

Topiramate nie jest silnym induktorem enzymów metabolizujących. Topiramate może być stosowany niezależnie od posiłków i rodzaju pokarmu. Nie jest wymagane rutynowe monitorowanie stężenia topiramatu w osoczu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależności między stężeniem topiramatu w osoczu, a skutecznością terapeutyczną i częstością działań niepożądanych.

### Wchłanianie

Topiramate jest szybko i dobrze wchłaniany. Po doustnym podaniu 100 mg topiramatu zdrowym ochotnikom maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosiło 1,5  $\mu\text{g/ml}$  i występowało w ciągu 2 do 3 godzin ( $T_{max}$ ).

Na podstawie badania radioaktywności moczu średni stopień wchłaniania po doustnym podaniu 100 mg topiramatu znakowanego  $^{14}\text{C}$  wynosił co najmniej 81%. Nie wykazano znaczącego wpływu pokarmu na dostępność biologiczną topiramatu.

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 13 do 17%. Stwierdzono występowanie słabych miejsc wiązania topiramatu na/w erytrocytach, które są wysycane, jeżeli *in vitro* stężenie topiramatu w osoczu było większe niż 4  $\mu\text{g/ml}$ . Objętość dystrybucji zmieniała się odwrotnie proporcjonalnie do dawki. Średnia względna objętość dystrybucji wynosiła od 0,8 do 0,55 l/kg po podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 100 do 1200 mg. Objętość dystrybucji zależy od płci, u kobiet objętość dystrybucji jest o około 50% mniejsza niż u mężczyzn. Jest to związane z większą procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie kobiet i nie ma następstw klinicznych.

### Biotransformacja

U zdrowych ochotników topiramate nie jest intensywnie metabolizowany (ok. 20%). U pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwpadaczkowe o działaniu indukującym enzymy metabolizujące leki, topiramate jest metabolizowany do 50%. Z osocza, moczu i kału wyizolowano i zidentyfikowano 6 metabolitów topiramatu powstających w wyniku hydroksylacji, hydrolizy lub łączenia z kwasem glukuronowym. Każdy metabolit występował w ilości mniejszej niż 3% całkowitej aktywności promieniotwórczej wydzielanej po podaniu topiramatu znakowanego  $^{14}\text{C}$ . Przebadano dwa metabolity o strukturze bardzo podobnej do topiramatu i stwierdzono, że wykazują one słabe działanie lub nie wykazują działania przeciwpadaczkowego.

### Eliminacja

U ludzi topiramate w postaci niezmienionej i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki (co najmniej 81% podanej dawki). Około 66% dawki topiramatu znakowanego  $^{14}\text{C}$  było wydalone w moczu w postaci niezmienionej w okresie 4 dni. Po stosowaniu topiramatu w dawce 50 mg i 100 mg dwa razy na dobę, klirens nerkowy wynosił odpowiednio 18 ml/min i 17 ml/min. Istnieją dowody na wchłanianie zwrotne topiramatu w kanalikach nerkowych. Dane te potwierdzono w badaniach na szczurach, u których po jednoczesnym stosowaniu topiramatu i probenecydu stwierdzono zwiększenie nerkowego klirensu topiramatu. Po podaniu doustnym, klirens osoczowy u ludzi wynosi około 20 do 30 ml/min.

### Liniowość/ nielineowość

Topiramát wykazuje niewielką międzyosobniczą różnicę w stężeniu w osoczu i w związku z tym charakteryzuje się dobrze przewidywalnymi właściwościami farmakokinetycznymi. Farmakokinetyka topiramatu jest liniowa. Po podawaniu topiramatu doustnie w dawkach jednorazowych od 100 do 400 mg zdrowym ochotnikom klirens nerkowy był zawsze jednakowy, podczas gdy pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu zwiększało się wprost proporcjonalnie do dawki. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stan stacjonarny w osoczu uzyskiwano po 4 do 8 dniach. U zdrowych ochotników po wielokrotnym podawaniu doustnym dwa razy na dobę 100 mg topiramatu średnia wartość  $C_{max}$  wynosiła 6,76 µg/ml. Po wielokrotnym podawaniu dawek 50 mg lub 100 mg topiramatu dwa razy na dobę średni osoczowy okres półtrwania wynosił około 21 godzin.

### Stosowanie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Po wielokrotnym stosowaniu topiramatu w dawkach od 100 do 400 mg dwa razy na dobę jednocześnie z fenytoiną lub karbamazepiną, stwierdzono zależne od dawki zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu.

### Zaburzenia czynności nerek

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu zmniejsza się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 70$  ml/min). W rezultacie, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniu określonej dawki topiramatu jego stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym może być większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniu każdej dawki, stan stacjonarny występuje po dłuższym czasie. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zalecić połowę zwykle stosowanej dawki początkowej i podtrzymującej.

Topiramát jest skutecznie eliminowany z osocza podczas hemodializy. Przedłużający się okres hemodializy może skutkować zmniejszeniem stężenia topiramatu poniżej poziomów, które są wymagane do utrzymania działania przeciwdrgawkowego. Może być konieczne podanie dodatkowej dawki topiramatu, aby uniknąć szybkiego zmniejszenia stężenia topiramatu w osoczu podczas hemodializy. Bieżąca korekta dawkowania powinna uwzględniać 1) czas trwania dializy, 2) wskaźnik klirensu zastosowanego systemu dializacyjnego oraz 3) skuteczny klirens nerkowy topiramatu u dializowanego pacjenta.

### Zaburzenia czynności wątroby

Klirens osoczowy topiramatu jest zmniejszony średnio o 26% u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego topiramát należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Klirens osoczowy topiramatu nie zmienia się u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek.

### Farmakokinetyka topiramatu u dzieci w wieku do 12 lat

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci, tak jak u osób dorosłych leczonych topiramatem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, jest liniowa. Klirens jest niezależny od dawki, natomiast stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększają się proporcjonalnie do zwiększenia dawki. U dzieci klirens jest jednak większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji krótszy. Tym samym, stężenie topiramatu w osoczu dla tej samej dawki w mg/kg masy ciała może być mniejsze u dzieci niż u osób

dorostych. Tak jak u osób dorosłych, pobudzenie enzymów wątrobowych przez leki przeciwpadaczkowe powoduje zmniejszenie stężeń topiramatu w surowicy w stanie stacjonarnym.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W nieklinicznych badaniach wpływu na rozród mimo toksyczności u matek i ojców po podaniu dawki tak niskiej jak 8 mg/kg masy ciała na dobę nie zaobserwowano, aby topiramatu wykazywał działanie toksyczne na płodność samców i samic szczurów do dawki 100 mg/kg masy ciała na dobę.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że u badanych gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki) topiramatu działa teratogennie. U myszy, topiramatu podawany w dawce 500 mg/kg masy ciała na dobę powodował zmniejszenie masy płodu oraz hamował proces kostnienia szkieletu, przy jednoczesnym wystąpieniu działania toksycznego na organizm matki. Całkowita liczba wad wrodzonych występujących u płodu myszy wzrosła we wszystkich badanych grupach, którym podawano produkt w dawkach: 20, 100 i 500 mg/kg masy ciała na dobę.

U szczurów, dawkozależną toksyczność występującą u matki i u zarodka/płodu (zmniejszona masa ciała płodu i (lub) hamowanie procesu kostnienia szkieletu) obserwowano w dawce do 20 mg/kg masy ciała na dobę, a w dawce równej lub większej niż 400 mg/kg masy ciała na dobę obserwowano dodatkowo działanie teratogenne (deformacja palców i kończyn). U królików wykazano zależność między dawkowaniem a toksycznością występującą u matki, w dawce do 10 mg/kg masy ciała na dobę. W dawce do 35 mg/kg masy ciała na dobę zaobserwowano toksyczność u płodu/zarodka (zwiększona śmiertelność) oraz po dawce 120 mg/kg masy ciała na dobę stwierdzono efekt teratogeny (deformacje żeber i kręgosłupa).

Zaobserwowane u szczurów i królików działanie teratogenne było podobne do występującego po inhibitorach anhidrazy węglanowej, któremu nie towarzyszyły deformacje płodu u ludzi. Wpływ badanego produktu na wzrost był wykazany przez zmniejszoną wagę urodzeniową oraz zmniejszone zwiększenie masy ciała młodych karmionych mlekiem samic szczurów, które otrzymywały produkt w dawce 20 lub 100 mg/kg masy ciała na dobę w ciąży lub w okresie karmienia. Wykazano, że u szczurów topiramatu przenika przez barierę łożyskową.

Topiramatu podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas całego okresu rozwoju (okres niemowlęcy, dzieciństwo, wiek dojrzewania), wywoływał u dorastających szczurów podobne działanie toksyczne, jak u dorosłych osobników (zmniejszone przyjmowanie pokarmów skojarzone z zahamowaniem zwiększenia masy ciała, hipertrofia centralnej części zrazików wątrobowych). Nie wykazano istotnego wpływu topiramatu na wzrost kości długich (goleń), na gęstość mineralną kości udowej, przedwczesne odstawienie od piersi oraz rozwój reprodukcyjny, zmiany neurologiczne (włącznie z wpływem na zdolności poznawcze, pamięć i koncentrację), krycie, płodność oraz parametry hysterotomii.

W serii badań *in vitro* i *in vivo* oceniających mutagenność topiramatu nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

- metyloceluloza (E461);
- kroskarmeloza sodowa (E468);
- magnezu stearynian (E470b);
- krzemionka koloidalna bezwodna (E551).

Otoczka:

- hypromeloza (E464);
- hydroksypropyloceluloza (E463);
- makrogol;
- tytanu dwutlenek (E171) (we wszystkich mocach), żelaza tlenek żółty (E172) (50 mg i 100 mg), żelaza tlenek czerwony (E172) (200 mg).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie:

blistry Aluminium/Aluminium.

Wielkość opakowań:

28, 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.**

ul. Sokratesa 13D lok.27

01-909 Warszawa

Polska

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25 mg: 14667

50 mg: 14666

100 mg: 14665

200 mg: 14664

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**



2008.06.04/2010.02.15

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2023.04.22