

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Topiramat Accord, 25 mg, tabletki powlekane  
Topiramat Accord, 50 mg, tabletki powlekane  
Topiramat Accord, 100 mg, tabletki powlekane  
Topiramat Accord, 200 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda powlekana tabletką zawiera 25 mg, 50 mg, 100 mg lub 200 mg topiramatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

25 mg: każda powlekana tabletką zawiera 28,405 mg laktozy

50 mg: każda powlekana tabletką zawiera 56,810 mg laktozy

100 mg: każda powlekana tabletką zawiera 113,62 mg laktozy

200 mg: każda powlekana tabletką zawiera 227,24 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane.

25 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „TP” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie.

50 mg: jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „TP” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie.

100 mg: ciemnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „TP” po jednej stronie i „100” po drugiej stronie.

200 mg: czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „TP” po jednej stronie i „200” po drugiej stronie.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Monoterapia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z częściowymi napadami padaczkowymi z towarzyszącymi lub bez towarzyszących wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych, i pierwotnymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Leczenie uzupełniające u dzieci w wieku 2 lat i powyżej, młodzieży i dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z lub bez towarzyszących wtórnie lub pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych i leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut.

Topiramat jest wskazany w zapobieganiu migrenowym bólom głowy u dorosłych, po dokładnej ocenie możliwych zastępczych metod leczenia. Topiramat nie jest przeznaczony do leczenia stanów ostrych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od małej dawki, a następnie stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia dawki skutecznej. Dawkę początkową i szybkość jej zwiększania należy dostosować indywidualnie u każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Nie ma konieczności kontrolowania stężenia topiramatu w osoczu w celu uzyskania optymalnego wyniku leczenia tabletkami powlekanymi topiramatu. W rzadkich przypadkach, dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną, może wymagać dostosowania dawki fenytoiny w celu osiągnięcia optymalnego wyniku leczenia. Dodanie lub zaprzestanie podawania fenytoiny i karbamazepiny z tabletkami powlekanymi topiramatu stosowanymi w leczeniu uzupełniającym, może powodować konieczność dostosowania dawki tabletek powlekanych topiramatu.

U pacjentów z napadami lub bez napadów padaczkowych w wywiadzie, leki przeciwpadaczkowe, w tym topiramatu należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania napadów padaczkowych lub ich nasilenia. W badaniach klinicznych dawki dobowe zmniejszono o 50 do 100 mg w odstępach tygodniowych u dorosłych z padaczką i o 25-50 mg u dorosłych otrzymujących topiramatu w dawkach do 100 mg na dobę stosowanych w celu zapobiegania migrenie. W badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów pediatrycznych, topiramatu odstawiano stopniowo w ciągu 2-8 tygodni.

### Monoterapia padaczki

#### *Ogólne zalecenia*

W przypadku odstawiania równocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych w celu uzyskania monoterapii topiramatem, należy uwzględnić możliwy wpływ na zapobieganie napadom. Jeśli bezpieczeństwo pacjenta nie wymaga natychmiastowego przerwania leczenia innymi jednocześnie stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi, zaleca się stopniowe zmniejszanie ich dawki o około jednej trzeciej, w odstępach dwutygodniowych.

Po odstawieniu produktów leczniczych indukujących enzymy stężenia topiramatu zwiększą się. Jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych, może być konieczne zmniejszenie dawki topiramatu.

#### *Dorośli*

Dawkowanie i stopniowe zwiększanie dawki należy weryfikować na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie. Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na noc przez jeden tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach 1-2 tygodniowych o 25 mg lub 50 mg na dobę, podając preparat w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku, gdy pacjent nie toleruje powyższego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasowych.

Zalecana początkowa dawka docelowa dla topiramatu stosowanego w monoterapii u dorosłych wynosi od 100 mg na dobę do 200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową to 500 mg w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z opornymi na leczenie postaciami padaczki tolerowali topiramatu stosowany w monoterapii w dawkach do 1000 mg na dobę. Takie dawkowanie jest zalecane u wszystkich dorosłych pacjentów, w tym osób w podeszłym wieku bez współistniejących chorób nerek.

#### *Populacja pediatryczna (dzieci w wieku 6 lat i powyżej)*

Dawkowanie i stopniowe zwiększanie dawki u dzieci należy weryfikować na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od dawki od

0,5 do 1 mg/kg mc., podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach 1-2 tygodniowych o 0,5 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. na dobę, podając preparat w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku, gdy dziecko nie toleruje powyższego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasowych.

Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dzieci w wieku powyżej 6 lat wynosi 100 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej (co odpowiada około 2 mg/kg mc. na dobę u dzieci w wieku od 6 do 16 lat).

Leczenie uzupełniające padaczki (częściowe napady padaczkowe z lub bez towarzyszących wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych, pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne lub napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta.

#### *Dorośli*

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 do 50 mg na noc przez jeden tydzień. Zgłoszono przypadki stosowania niższych dawek początkowych, jednak nie przeprowadzono systematycznych badań. Następnie dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach 1-2 tygodniowych o 25 mg do 50 mg na dobę, podając preparat w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów skuteczne może się okazać leczenie pojedynczą dawką dobową.

W badaniach klinicznych, w których topiramate stosowano w leczeniu uzupełniającym, dawka 200 mg na dobę była najmniejszą dawką skuteczną. Zwykle dawka dobową wynosi od 200 do 400 mg i podaje się ją w dwóch dawkach podzielonych.

Takie dawkowanie jest zalecane u wszystkich dorosłych pacjentów, w tym osób w podeszłym wieku bez współistniejących chorób nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Populacja pediatryczna (dzieci w wieku 2 lat i powyżej)*

Zalecana całkowita dawka dobową tabletek powlekanych Topiramate (topiramatu) stosowana w leczeniu uzupełniającym wynosi około 5 do 9 mg/kg mc. na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych. Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg (lub mniejszej, w zakresie 1-3 mg/kg mc. na dobę), podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach 1-2 tygodniowych o 1 mg/kg mc. do 3 mg/kg mc. na dobę (podawać w dwóch dawkach podzielonych), do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej.

Przeprowadzono badania przy zastosowaniu dawek 30 mg/kg mc. na dobę. Dawki te były dobrze tolerowane.

#### Migrena

##### *Dorośli*

Zalecana dawka dobową topiramatu w zapobieganiu migrenowym bólowi głowy wynosi 100 mg na dobę przyjmowane w dwóch dawkach podzielonych. Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na noc przez jeden tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać o 25 mg na dobę w odstępach jednodniowych. W przypadku, gdy pacjent nie toleruje powyższego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasowych.

U niektórych pacjentów może nastąpić poprawa po podaniu całkowitej dawki dobowej 50 mg. Nie stwierdzono dodatkowej korzyści przy stosowaniu dawek wyższych niż 100 mg na dobę. Ustalanie i zwiększanie dawki należy prowadzić w oparciu o uzyskaną odpowiedź kliniczną.

### *Populacja pediatryczna*

Topiramamat nie jest zalecany w leczeniu lub zapobieganiu migrenie u dzieci ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### Zalecenia ogólne dotyczące dawkowania topiramamatu w szczególnych populacjach pacjentów

#### *Niewydolność nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 70$  ml/min) i topiramamat należy podawać ostrożnie, ze względu na zmniejszenie klirensu osoczkowego i nerkowego topiramamatu. U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek czas potrzebny do osiągnięcia stanu stacjonarnego po każdej zmianie dawki może być wydłużony. Zalecana jest połowa zazwyczaj stosowanej dawki początkowej i podtrzymującej (patrz punkt 5.2).

Ponieważ topiramamat jest usuwany z osocza podczas hemodializy, u pacjentów ze skrajną niewydolnością nerek w dniu zabiegu hemodializy należy podawać dodatkową dawkę produktu leczniczego równą w przybliżeniu połowie dawki dobowej. Dodatkową dawkę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, na początku hemodializy i po jej zakończeniu. Wielkość dawki dodatkowej może się różnić w zależności od rodzaju dializy i stosowanego sprzętu (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby topiramamat należy podawać ostrożnie ze względu na zmniejszenie klirensu.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania w populacji osób w podeszłym wieku, jeśli czynność nerek jest u nich prawidłowa.

#### Sposób podawania

Produkt Topiramamat Accord jest dostępny w postaci tabletek powlekanych. Tabletek powlekanych nie należy dzielić.

Produkt Topiramamat Accord może być podawany niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Profilaktyka migreny w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

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

Jeśli ze względów medycznych konieczne jest nagłe odstawienie topiramamatu, zaleca się dokładne monitorowanie pacjenta (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, u niektórych pacjentów zastosowanie topiramamatu może prowadzić do zwiększenia częstości napadów padaczkowych lub wystąpienia napadów nowego rodzaju. Objawy te mogą wystąpić w wyniku przedawkowania, zmniejszenia stężenia w osoczu jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, postępu choroby lub działania paradoksalnego.

Podczas podawania topiramamatu ważne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta. Nawodnienie może zmniejszyć ryzyko rozwoju kamicy nerkowej (patrz poniżej). Prawidłowe nawodnienie

przed i w trakcie takich czynności jak wysiłek fizyczny czy przebywanie w wysokiej temperaturze może zmniejszać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8).

#### Zmniejszone pocenie

Podczas stosowania topiramatu zgłaszano przypadki zmniejszonego pocenia. Zmniejszone pocenie i zwiększona temperatura ciała mogą wystąpić szczególnie u małych dzieci narażonych na działanie wysokich temperatur zewnętrznych.

#### Zaburzenia nastroju i (lub) depresja

Podczas stosowania topiramatu obserwowano częstsze występowanie zaburzeń nastroju i depresji.

#### Myśli samobójcze

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych i kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany i dostępne dane nie pozwalają wykluczyć zwiększonego ryzyka dla topiramatu.

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby stwierdzono występowanie zachowań związanych z samobójstwem (myśli samobójcze, próby samobójcze, samobójstwo) z częstością 0,5% u pacjentów leczonych topiramatem (u 46 pacjentów na 8652 leczonych pacjentów) i około trzykrotnie większy odsetek niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,2%; u 8 pacjentów na 4045 leczonych pacjentów).

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

#### Kamica nerkowa

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

Czynnikami ryzyka rozwoju kamicy nerkowej są: wcześniejsze występowanie kamicy nerkowej, kamica nerkowa w wywiadzie rodzinnym oraz hiperkalciuria (patrz poniżej – Kwasicca metaboliczna). Jednak żaden z tych czynników nie pozwala na jednoznaczne przewidzenie 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 ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) topiramatu należy stosować ostrożnie, ze względu na zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy dla topiramatu. Szczegółowe zalecenia dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.2.

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

### Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

U pacjentów przyjmujących topiramát obserwowano przypadki ostrej krótkowzroczności związanej z wtórną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawami zespołu są: zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból gałki ocznej. W badaniach oftamologicznych można stwierdzić: krótkowzroczność, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Może występować, lub nie, rozszerzenie źrenicy. Zespołowi może towarzyszyć wysięk nadržęskowy (nad ciałakiem rzęskowym) powodujący przesunięcie do przodu soczewki i tęczówki z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy pojawiają się typowo w ciągu jednego 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 jest 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, łącznie z całkowitą utratą wzroku.

Należy ocenić czy pacjenci z zaburzeniami oka w wywiadzie mogą być leczeni topiramatem.

### Zaburzenia pola widzenia

U pacjentów otrzymujących topiramát zgłaszano zaburzenia pola widzenia niezależne od zwiększonego ciśnienia śródgałkowego. W badaniach klinicznych, większość tych zdarzeń ustępowała po odstawieniu topiramatu. W razie wystąpienia zaburzeń pola widzenia kiedykolwiek w trakcie terapii topiramatem, należy rozważyć odstawienie leku.

### Kwasica metaboliczna

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

Przewlekła, nieleczona kwasica metaboliczna zwiększa ryzyko kamicy nerkowej i nefrokalcynozy i może prowadzić do osteopenii (patrz powyżej – 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 dziecięcej ani u dorosłych.

Zależnie od współistniejących predyspozycji, podczas leczenia topiramatem zaleca się właściwą ocenę obejmującą oznaczenie stężenia wodorowęglanów w surowicy. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. głęboki oddech Kussmaula, duszność,

jadłowstręt, nudności, wymioty, nadmierne zmęczenie, częstoskurcz lub zaburzenia rytmu serca), wskazujących na kwasicę metaboliczną, zaleca się zbadanie stężenia wodorowęglanów w osoczu. Jeśli dojdzie do wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej, lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie terapii topiramatem (poprzedzone stopniowym zmniejszaniem dawek)

Topiramamat należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stanami lub chorobami, które stanowią ryzyko powstania kwasicy metabolicznej.

#### Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu padaczki mają wieloczynnikowe podłoże, mogą one być związane z etiologią choroby, napadem padaczkowym lub zastosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym. Istnieją doniesienia literaturowe o wystąpieniu zaburzeń funkcji poznawczych u osób dorosłych leczonych topiramatem, u których konieczne było zmniejszenie dawkowania lub przerwanie leczenia. Jednakże, badania dotyczące wpływu na funkcje poznawcze u dzieci leczonych topiramatem są niewystarczające i jego skutki w tym zakresie nadal wymagają wyjaśnienia.

#### Hiperamonemia i encefalopatia

Podczas leczenia topiramatem zgłaszano przypadki hiperamonemii z encefalopatią lub bez (patrz punkt 4.8). Ryzyko hiperamonemii jest zależne od dawki topiramatu. Hiperamonemię zgłaszano częściej, gdy topiramamat 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 hiperamonemią i zaleca się pomiar stężenia amoniaku.

#### Uzupełnianie substancji odżywczych.

U części pacjentów przyjmujących topiramamat obserwuje się zmniejszenie masy ciała. Pacjentom przyjmującym topiramamat zaleca się kontrolę masy ciała. Jeżeli podczas leczenia wystąpi zmniejszenie masy ciała, można rozważyć stosowanie środków uzupełniających dietę lub zwiększenie ilości przyjmowanego pożywienia.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Topiramamat 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 z rejestru ciąż z Ameryki Północnej (NAAED, ang. *North American Antiepileptic Drug*) dotyczące monoterapii topiramatem wykazały około 3-krotnie większą częstość występowania dużych wad wrodzonych (4,3%), w porównaniu z referencyjną grupą nieotrzymującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Ponadto dane z innych badań wskazują, że w porównaniu z monoterapią występuje zwiększone ryzyko działania teratogennego związanego ze stosowaniem 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 szczegółowo poinformować o ryzyku związanym ze stosowaniem topiramatu w czasie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy..

W opakowaniu znajduje się środek osuszający, którego nie wolno połykać.

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

##### Wpływ topiramatu na inne przeciwpadaczkowe produkty lecznicze

Topiramát włączony do terapii jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenobarbitem, prymidonem) nie wpływa na stężenia tych leków w osoczu w stanie stacjonarnym. Wyjątek stanowią pacjenci, u których dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną mogło 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 przedmiotowe lub podmiotowe objawy toksyczności, zaleca się monitorowanie jej stężenia.

Badania nad interakcjami farmakokinetycznym u pacjentów z padaczką wykazały, że dodanie topiramatu do leczenia lamotryginą nie wpływa na stężenie 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).

Topiramát hamuje enzym CYP 2C19 i może wpływać na inne substancje czynne metabolizowane przez ten enzym (np. diazepam, imipraminę, moklobemid, proguanil i omeprazol).

##### Wpływ innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na topiramát

Fenytoina i karbamazepina powodują zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu. Jednoczesne podawanie, a także odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny u pacjentów leczonych topiramatem, może powodować konieczność dostosowania dawki topiramatu. Dostosowanie dawki należy prowadzić stopniowo w zależności od odpowiedzi klinicznej. Jednoczesne podanie lub odstawienie kwasu walproinowego nie powoduje klinicznie istotnych zmian stężenia topiramatu w osoczu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki topiramatu. Interakcje topiramatu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) zestawiono w poniższej tabeli:

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

↔= brak wpływu na stężenie w osoczu (zmiany ≤15%)  
\*\* = zwiększenie stężenia w osoczu u pojedynczych pacjentów  
↓= zmniejszenie stężenia w osoczu  
NB = nie badano  
LPP = lek przeciwpadaczkowy

##### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

###### *Digoksyna*

W badaniu z użyciem pojedynczej dawki, pole pod krzywą stężenia digoksyny w osoczu (AUC) zmniejszyło się o 12% wskutek jednoczesnego podania topiramatu. Kliniczne znaczenie tej



obserwacji nie zostało ustalone. U pacjentów leczonych digoksyną, którym jednocześnie podaje się lub odstawia topiramatu 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. Nie zaleca się stosowania topiramatu jednocześnie z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi wpływającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

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

Po jednoczesnym podaniu topiramatu i preparatów z dziurawca zwyczajnego występuje ryzyko zmniejszenia stężenia osocznego, co może prowadzić do utraty skuteczności. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających tę możliwą interakcję.

#### *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). Topiramatu stosowany równocześnie jako jedyny lek przeciwpadaczkowy w dawce od 50 do 200 mg na dobę nie powodował statystycznie istotnych zmian w średniej ekspozycji (polu pod krzywą – AUC) dla żadnego ze składników 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 uzupełniającej u chorych z padaczką otrzymujących także kwas walproinowy. W obu wspomnianych badaniach, topiramatu (podawany zdrowym ochotniczkom w dawce od 50 do 200 mg na dobę, zaś pacjentom z padaczką w dawce od 200 do 800 mg) nie wpływał znamienne na ekspozycję na NET. Podczas gdy w przedziale dawek topiramatu od 200 do 800 mg na dobę zaobserwowano zależny od dawki spadek ekspozycji na EE, nie zaobserwowano istotnych, zależnych od dawki zmian ekspozycji na EE dla dawek od 50 do 200 mg na dobę (u zdrowych ochotniczek). Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane. U pacjentek stosujących jednocześnie z topiramatem złożone, doustne środki antykoncepcyjne, należy liczyć się ze zmniejszoną skutecznością działania antykoncepcyjnego oraz z częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentkom przyjmującym środki antykoncepcyjne zawierające estrogen należy zalecić zgłaszanie wszelkich zmian w rytmie krwawień miesięczkowych. Skuteczność antykoncepcji u tych pacjentek może być zmniejszona, nawet w przypadku niewystępowania krwawień międzymiesiączkowych.

#### *Lit*

U zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie (o 18% dla AUC) ekspozycji układowej na lit w trakcie jednoczesnego podawania topiramatu w dawce 200 mg/dobę. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym farmakokinetyka litu pozostała niezmienną w trakcie leczenia topiramatem w dawkach 200 mg/dobę; jednak obserwowano zwiększenie ekspozycji układowej (o 26% dla AUC) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg/dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania z topiramatem należy kontrolować stężenia litu.

#### *Rysperydon*

W badaniach nad interakcjami prowadzonymi z udziałem zdrowych ochotników, którym podano dawki pojedyncze, oraz u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy otrzymywali dawki wielokrotne, w obu grupach otrzymano podobne wyniki. W przypadku jednoczesnego podawania z topiramatem w zwiększanych dawkach wynoszących od 100 do 400 mg/dobę przez okres jednego tygodnia, wystąpiło zmniejszenie układowej ekspozycji na rysperydon (podawany w dawce od 1 mg na dobę do 6 mg na dobę) (odpowiednio o 16% i 33% dla AUC w stanie stacjonarnym, po dawkach odpowiednio 250 i 400 mg/dobę). Zmiany w wartości AUC dla całkowitej frakcji czynnej podczas leczenia rysperydonem w monoterapii i w skojarzeniu

z topiramatem nie były statystycznie znaczące. Obserwowano minimalne zmiany farmakokinetyki całkowitej frakcji czynnej (rysperydon oraz 9-hydroksyrysperydon) i nie obserwowano żadnych zmian w przypadku 9-hydroksyrysperydonu. Nie zaobserwowano istotnych zmian w ogólnoustrojowej ekspozycji całkowitej frakcji czynnej rysperydonu ani topiramatu.

W przypadku dodania topiramatu (250-400 mg na dobę) do leczenia rysperydonem (1-6 mg na dobę) doniesiono o częstszym występowaniu działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem samym rysperydonem (odpowiednio o 90% i 54%). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w przypadku dodania topiramatu do leczenia rysperydonem należały: senność (27% i 12%), parestezje (22% i 0%) oraz nudności (18% i 9%).

#### *Hydrochlorotiazyd (HCTZ)*

W badaniach nad interakcjami z innymi lekami, prowadzonych 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 pojedynczo, jak i równocześnie. Rezultaty tego badania wskazują, że maksymalne stężenie topiramatu zwiększało się o 27%, a wartość AUC zwiększała się o 29%, gdy do leczenia topiramatem dodano HCTZ. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane. Dodanie HCTZ do leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawek topiramatu. Parametry farmakokinetyczne HCTZ w stanie stacjonarnym nie uległy istotnym zmianom w trakcie równoczesnego podawania topiramatu. Badania laboratoryjne wskazały także na zmniejszenie stężenia potasu w surowicy w następstwie podania topiramatu lub HCTZ, które było większe wówczas, gdy HCTZ i topiramat stosowano jednocześnie.

#### *Metformina*

W badaniu interakcji lek-lek przeprowadzonym u zdrowych ochotników oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne metforminy oraz topiramatu w osoczu gdy metformina podawana była osobno oraz gdy leki te podawane były jednocześnie. Wyniki tego badania wykazały, 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 leku zmniejszył się o 20%, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem. Topiramat 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 jest niejasne.

Gdy topiramat jest dodawany lub odstawiany u pacjentów leczonych metforminą, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe monitorowanie pacjentów w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

#### *Pioglitazon*

W badaniach nad interakcjami z innymi lekami, prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne topiramatu i pioglitazonu, zarówno wówczas, gdy leki te były stosowane pojedynczo, jak i równocześnie. 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 topiramat 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.

### *Gliburyd*

W badaniach nad interakcjami, prowadzonych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2., oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne gliburydu (stosowanego w dawce 5 mg na dobę) i topiramatu (stosowanego w dawce 150 mg na dobę), gdy leki te były stosowane pojedynczo, jak i równocześnie. Skojarzone leczenie z topiramatem prowadziło do zmniejszenia wartości AUC<sub>24</sub> gliburydu o 25% oraz zmniejszenia układowej ekspozycji na czynne metabolity, 4-*trans*-hydroksygliburyd (M1) i 3-*cis*-hydroksygliburyd (M2), odpowiednio o 13% i 15%. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym nie uległa zmianie w przypadku jednoczesnego podawania gliburydu. Jeżeli topiramat jest dołączany do leczenia gliburydem lub gliburyd jest dodawany do leczenia topiramatem, należy zachować szczególną ostrożność podczas rutynowego monitorowania pacjentów, w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

### Inne rodzaje interakcji

#### *Leki predysponujące do kamicy nerkowej*

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

#### *Kwas walproinowy*

Jednoczesne stosowanie topiramatu i kwasu walproinowego było związane z hiperamonemią z encefalopatią lub bez u pacjentów tolerujących każdy z tych produktów leczniczych podawanych oddzielnie. W większości przypadków, objawy przedmiotowe i podmiotowe ustępowały po odstawieniu jednego z produktów leczniczych (patrz punkty 4.4 i 4.8). To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznej.

Podczas skojarzonego stosowania topiramatu i kwasu walproinowego zgłaszano hipotermię, określaną jako niezamierzone zmniejszenie podstawowej temperatury ciała do <35°C, zarówno ze współistniejącą hiperamonemią jak i bez hiperamonemii. To działanie niepożądane może wystąpić u pacjentów stosujących jednocześnie topiramat z kwasem walproinowym podczas rozpoczynania leczenia topiramatem lub po zwiększeniu dawki dobowej topiramatu.

### Pozostałe badania farmakokinetyczne interakcji między lekami

Przeprowadzono badania kliniczne dotyczące oceny potencjalnych farmakokinetycznych interakcji między topiramatem a innymi lekami. Zmiany wartości C<sub>max</sub> lub AUC, do których dochodzi w wyniku tych interakcji podsumowano poniżej. Druga kolumna (stężenie leku stosowanego jednocześnie z topiramatem) opisuje zmiany w stężeniu leku wymienionego w kolumnie pierwszej po włączeniu topiramatu. Trzecia kolumna (stężenie topiramatu) opisuje, w jaki sposób lek wymieniony w pierwszej kolumnie modyfikuje stężenie topiramatu.

### **Podsumowanie wyników dodatkowych badań klinicznych dotyczących interakcji farmakokinetycznych**

<b>Jednocześnie stosowany lek</b>	<b>Jednocześnie stosowany lek Stężenie<sup>a</sup></b>	<b>Stężenie topiramatu<sup>a</sup></b>
Amitryptylina	↔20% zwiększenie C <sub>max</sub> i AUC metabolitu nortryptyliny	NB
Dihydroergotamina (w postaci do podawania doustnego i podskórnego)	↔	↔

Haloperydol	↔31% zwiększenie AUC zredukowanego metabolitu	NB
Propranolol	↔17% zwiększenie C <sub>max</sub> dla 4-OH propranololu (topiramat 50 mg co 12 godzin)	9% i 16% zwiększenie C <sub>max</sub> 9% i 17% zwiększenie AUC (40 i 80 mg propranololu co 12 godzin, odpowiednio)
Sumatryptan (w postaci do podawania doustnego i podskórnego)	↔	NB
Pizotyfen	↔	↔
Diltiazem	25% zmniejszenie AUC dla diltiazemu i 18% zmniejszenie diltiazemu i jego metabolitu – deacetylo-diltiazemu oraz N-demetylodiltiazemu	20% zwiększenie AUC
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	16% zwiększenie AUC (topiramat 50 mg co 12 godzin) <sup>b</sup>	↔
<p><sup>a</sup> wartości% odnoszą się do występujących podczas leczenia zmian w średnich wartościach C<sub>max</sub> lub AUC w odniesieniu do monoterapii ↔= Bez wpływu na C<sub>max</sub> i AUC substancji macierzystej (zmiany ≤15%) NB = nie badano</p> <p><sup>b</sup>Wartość AUC dla flunaryzyny ulegała zwiększeniu o 14% u pacjentów przyjmujących flunaryzynę w monoterapii. Zwiększenie ekspozycji może być przypisane kumulacji podczas osiągnięcia stanu stacjonarnego.</p>		

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

##### *Ogólne ryzyko związane z padaczką i LPP*

Należy udzielać specjalistycznych porad kobietom w wieku rozrodczym. Potrzebę stosowania LPP należy zweryfikować, gdy kobieta planuje zajść w ciążę. U kobiet z padaczką należy unikać nagłego odstawiania LPP, gdyż może to prowadzić do przełomu napadów, które mogą mieć poważne następstwa dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Jeśli tylko to możliwe, preferuje się monoterapię, gdyż leczenie wieloma LPP może wiązać się z większym ryzykiem wad wrodzonych niż podczas monoterapii, w zależności od zastosowanych dodatkowych leków przeciwpadaczkowych.

##### *Ryzyko związane z topiramatem*

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

U ludzi topiramat przenika przez barierę łożyska i stwierdzano podobne stężenia we krwi pępowinowej oraz krwi matki.

Dane kliniczne pochodzące z rejestru ciąż wskazują, że u dzieci, które były narażone na topiramat występuje:

- Zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych (w szczególności rozszczep wargi/podniebienia, spodziectwo i anomalie dotyczące różnych układów organizmu) w wyniku ekspozycji w czasie pierwszego trymestru ciąży. Dane z rejestru ciąż dotyczące

leków przeciwpadaczkowych z Ameryki Północnej wykazały dla monoterapii topiramatem około 3 razy większą częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych (4,3%) w porównaniu z grupą referencyjną nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Ponadto dane z innych badań wskazują na zwiększone ryzyko działań teratogennych związanych ze stosowaniem LPP w terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią; Stwierdzone ryzyko było zależne od dawki; działanie stwierdzano po wszystkich dawkach. U leczonych topiramatem kobiet, które mają dziecko z wadą wrodzoną, ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest zwiększone w kolejnych ciążach, jeśli są narażone na topiramat.

- Zwiększona częstość małej urodzeniowej masy ciała (<2500 gramów) w porównaniu z grupą referencyjną.
- Zwiększona częstość wolniejszego rozwoju płodu w odniesieniu do wieku ciążowego (ang. *SGA, small for gestational age*; definiowanego jako masa ciała poniżej 10. percentyla w przeliczeniu do wieku ciążowego, stratyfikowanego w zależności od płci). Długoterminowych następstw SGA nie udało się określić.

#### *Wskazania w leczeniu padaczki*

U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się rozważenie alternatywnych opcji leczenia. Zaleca się, by kobiety w wieku rozrodczym stosowały wysoce skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.5). Pacjentka musi otrzymać pełne informacje o znanym ryzyku wystąpienia niekontrolowanych napadów padaczkowych w ciąży oraz potencjalnym zagrożeniu dla płodu wynikającym ze stosowania produktu leczniczego. Jeśli kobieta planuje zajść w ciążę, zaleca się wcześniejszą wizytę u lekarza, by zweryfikować terapię i rozważyć inne opcje leczenia. W razie przyjmowania topiramatu podczas pierwszego trymestru ciąży należy prowadzić dokładną obserwację prenatalną.

#### *Wskazanie w profilaktyce migreny*

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

#### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie topiramatu do mleka. Przenikanie topiramatu do mleka kobiecego nie o oceniano w trakcie kontrolowanych badań. Ograniczone dane od pacjentek wskazują, że topiramat znacznym stopniu przenika do mleka kobiecego. Do objawów obserwowanych u noworodków lub niemowląt karmionych piersią przez matki otrzymujące lek należą: biegunka, senność, drażliwość i nieprawidłowy przyrost masy ciała. Dlatego należy podjąć decyzję, czy zaniechać karmienia piersią, czy przerwać/zakończyć terapię topiramatem, mając na uwadze korzyści dla matki wynikające z przyjmowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu topiramatu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie określono wpływu topiramatu na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Topiramat wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Topiramat działa na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy, i inne podobne objawy. Może również powodować zaburzenia widzenia i (lub) niewyraźne widzenie. Te działania niepożądane mogą stanowić potencjalne zagrożenie dla pacjentów prowadzących pojazdy lub obsługujących maszyny, zwłaszcza do czasu ustalenia indywidualnej reakcji pacjenta na substancję czynną leku.

#### 4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa stosowania topiramatu ustalono na podstawie danych z badań klinicznych przeprowadzonych odpowiednio u 4111 pacjentów (3182 pacjentom podawano topiramat a 929 pacjentom placebo), którzy wzięli udział w 20 badaniach z podwójnie ślełą próbą oraz u 2847 pacjentów, którzy uczestniczyli w 34 badaniach otwartych dotyczących topiramatu stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, częściowych napadów padaczkowych, napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta, monoterapii padaczki stwierdzonej ostatnio czy też w niedawnej przeszłości, lub zapobieganiu migrenie. W większości przypadków działania niepożądane leku miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Tabela 1 przedstawia działania niepożądane leku uzyskane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu preparatu do obrotu (oznaczone symbolem “\*”). Częstość występowania działań niepożądanych opisano poniżej:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )  
 często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )  
 niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )  
 rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )  
 nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (które występowały z częstością większą niż 5% oraz z większą częstością w porównaniu do placebo w przynajmniej jednym wskazaniu w kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą dotyczących topiramatu) należą: jadłowstręt, zmniejszony apetyt, spowolnienie mowy, depresja, zaburzenie ekspresji mowy, bezsenność, zaburzenia koordynacji, trudności w skupieniu uwagi, zawroty głowy, zaburzenia mowy, zaburzenia smakowe, niedoczulica, ospałość, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenie, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, drażliwość i zmniejszenie masy ciała.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego		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 Hipokalcemia, zwiększenie apetytu, wzmożone pragnienie	Kwasica hiperchloremicz-na hiperamonemia*, encefalopatia związana z hiperamonemią*	
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Spowolnienie procesów myślowych, bezsenność, zaburzenie ekspresji mowy, niepokój, stan splątania, dezorientacja, agresja, zmiany nastroju, pobudzenie, nastrój przygnębienia, gniew, zaburzenia zachowania	Myśli i próby samobójcze, omamy, zaburzenie psychotyczne, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, otępienie, zanik mowy spontanicznej, zaburzenia snu, chwiejność emocjonalna, zmniejszony popęd płciowy, niepokój, płacz, jąkanie, euforia, paranoja, perseweracja, atak paniki, płaczliwość, zaburzenia czytania, początkowa bezsenność, spłylenie afektu, zaburzenia myślenia, utrata popędu płciowego, apatia, bezsenność o umiarkowanym nasileniu, roztargnienie, bardzo wczesne wstawanie, reakcje paniki, wzmożenie nastroju	Mania, lęk paniczny, uczucie rozpaczony*, hipomania,	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, Senność, zawroty głowy	Trudności w skupieniu uwagi, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia poznawcze,	Zaburzenia świadomości, drgawki typu grand mal, zaburzenia pola widzenia, napady częściowe	Apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, przeczulica dotykowa, osłabienie	

		<p>zaburzenia psychiczne, zaburzenia psychomotoryczne, napady, zaburzenia koordynacji, drżenie, ospałość, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smakowe, zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy, drżenie zamiarowe, sedacja</p>	<p>złożone, zaburzenia mowy, nadpobudliwość psychomotoryczna, omdlenia, zaburzenia czucia, ślinienie się, nadmierna potrzeba snu, afazja, zaburzenia mowy, zmniejszona ruchliwość, zaburzenia ruchów dowolnych, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji, sen o słabej jakości, uczucie pieczenia, utrata czucia, omamy węchowe, zespół mózdkowy, zaburzenia czucia, zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych, otępienie, niezręczność, aura, utrata smaku, dysgrafia, dysfazja, neuropatia obwodowa, zasłabnięcie, dystonia, mrowienie</p>	<p>węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, brak reakcji na bodźce</p>	
Zaburzenia oka		<p>Niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia</p>	<p>Zmniejszenie ostrości widzenia, mroczki, krótkowzroczność*, zaburzenia czucia w oku*, suchość oczu, światłowstręt, skurcz powiek, nasilone łzawienie, fotopsja, rozszerzenie źrenicy,</p>	<p>Jednostronna ślepotą, przejściowa ślepotą, jaskra, zaburzeń akomodacji oka, Zaburzenie spostrzegania głębi, mroczki migocące, obrzęk powieki*, ślepotą zmierzchowa, niedowidzenie</p>	<p>Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*, zwyrodnienie płamki*, zaburzenia ruchu gałek ocznych*, zapalenie błony naczyniowej</p>



			starczowzroc- ność		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne, ból ucha	Głuchota, jednostronna głuchota, głuchota czuciowo- nerwowa, dolegliwości uszne, zaburzenia słyszenia		
Zaburzenia serca			Bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne Nagłe zaczernienie twarzy, uderzenia gorąca	Zespół Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność podczas wysiłku fizycznego, nadmierna produkcja wydzieliny w zatokach przynosowych, wyciek z nosa, kaszel*	dysfonia Duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, wyciek wodnisty z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka	Wymioty, zaparcie, ból w nadbrzuszu, niestrawność, ból brzucha, suchość ust, dolegliwości żołądkowe, parestezje wokół ust, nieżyt żołądka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	Zapalenie trzustki, oddawanie gazów, choroba refluksowa przełyku, ból podbrzusza, niedoczulica w okolicy ust, krwawienie z dziąseł, wzdęcia brzucha, dyskomfort w okolicy nadbrzusza, tkliwość brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, ból jamy ustnej, nieprzyjemny		

			zapachu z ust, ból języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby, niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, wysypka, świąd	Zmniejszone lub całkowicie zanikłe wydzielanie potu, niedoczulica twarzy, pokrzywka, rumień, świąd uogólniony, wysypka plamkowa, przebarwienie skóry, alergiczne zapalenie skóry, opuchlizna twarzy	Zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*, nieprawidłowy zapach skóry Obrzęk okołoczołowy*, miejscowa pokrzywka	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów i mięśni, skurcze mięśni, drżenie mięśni, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Opuchnięcie stawów*, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból w boku, zmęczenie mięśni	Dyskomfort kończyn	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa, częstomocz, trudności w oddawaniu moczu, nefrokalcynoza*	Kamień w drogach moczowych, nietrzymanie moczu, krwimocz, nagła potrzeba oddania moczu, kolka nerkowa, ból w okolicy lędźwiowej	Kamień w drogach moczowych, kwasica kanalików nerkowych*	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji i funkcji płciowych		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Podwyższona temperatura, osłabienie, podrażnienie, zaburzenia	Przegrzanie, łaknienie, objawy grypopodobne*, ospałość, zaburzenia krążenia	Obrzęk twarzy	

		chodu, złe samopoczucie	obwodowego (marznięcie), uczucie upojenia, uczucie roztrzęsienia		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	Obecność kryształków w moczu, test określający charakterystykę chodu, zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi, wzrost enzymów wątrobowych	Obniżenie stężenia wodorowęglanó w we krwi	
Uwarunkowani a społeczne			Trudności w zdobywaniu wiedzy		
* Zidentyfikowano jako działania niepożądane leku na podstawie spontanicznych raportów sporządzonych po wprowadzeniu leku do obrotu. Częstość ich występowania obliczono na podstawie częstości w badaniach klinicznych, lub obliczono jeśli zdarzenie nie wystąpiło w badaniach klinicznych.					

Wady wrodzone i ograniczenie rozwoju płodu (patrz punkty 4.4 i 4.6)

### **Dzieci i młodzież**

Do działań niepożądanych leku zgłaszanych częściej u dzieci ( $\geq 2$ -krotnie) w porównaniu z osobami dorosłymi biorącymi udział w kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą należą:

- zmniejszony apetyt
- zwiększony apetyt
- kwasica hiperchloremiczna
- niedobór wapnia we krwi
- zaburzenia zachowania
- agresja
- apatia
- początkowa bezsenność
- myśli samobójcze
- trudności w skupieniu uwagi
- ospałość
- zaburzenia rytmu okołodobowego
- sen o słabej jakości
- nasilone łzawienie
- bradykardia zatokowa
- złe samopoczucie
- zaburzenia chodu

Do działań niepożądanych leku zgłaszanych u dzieci, nie zaś u dorosłych, w kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą należą:

- eozynofilia
- nadpobudliwość psychoruchowa
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

- wymioty
- hipertemia
- podwyższona temperatura
- zaburzenia zdolności uczenia 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 Departamentu 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: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Istnieją doniesienia o przypadkach przedawkowania topiramatu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują drgawki, senność, zaburzenia mowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia zdolności umysłowej, ospałość, nieprawidłową koordynację, śpiączkę, niedociśnienie, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresję. W większości przypadków nie miały one ciężkich następstw klinicznych, ale istnieją doniesienia o zgonach po jednoczesnym przedawkowaniu kilku leków, w tym topiramatu.

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

Leczenie

W razie przedawkowania należy przerwać podawanie topiramatu i zastosować leczenie podtrzymujące do czasu zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności. Pacjent powinien być właściwie nawodniony. Wykazano, że hemodializa jest skuteczną metodą usuwania topiramatu z organizmu. Inne środki mogą być również podejmowane według uznania lekarza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe

Inne leki przeciwpadaczkowe, preparaty przeciwmigrenowe Kod ATC: N03A X11

Topiramat klasyfikuje się jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Dokładny mechanizm działania przeciwdrgawkowego i profilaktycznego w migrenie nie został do końca poznany. Elektrofizjologiczne i biochemiczne badania na hodowlach neuronów zidentyfikowały trzy właściwości, mogące warunkować przeciwdrgawkowe działanie topiramatu.

Potencjały czynnościowe wywołany powtarzalnie poprzez długotrwałą depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramat w sposób zależny od czasu, co wskazuje na blokowanie kanałów sodowych zależnych od napięcia. Topiramat zwiększa częstotliwość, przy której kwas gamma aminomasłowy (GABA) aktywuje receptory GABA<sub>A</sub> i zwiększa zdolność

GABA do indukowania napływu jonów chlorkowych do wnętrza neuronów, co świadczy, że topiramata nasila działanie tego neuroprzekaźnika hamującego.

Efekt ten nie był blokowany przez flumazenil - antagonistę benzodiazepin. Ponadto topiramata nie wydłużał czasu otwarcia kanałów, co odróżnia topiramata od barbituranów, które modulują receptory GABA<sub>A</sub>.

Ponieważ przeciwdrgawkowy profil topiramatu różni się znacząco od benzodiazepinowego, topiramata może modulować czynność niewrażliwego na benzodiazepiny podtypu receptora GABA<sub>A</sub>. Topiramata hamuje działanie kwasu kainowego w zakresie pobudzania działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwasu kainowego/AMPA (kwas  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy), bez widocznego wpływu na aktywność kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramatu było zależne od stężenia w zakresie od 1  $\mu$ M do 200  $\mu$ M z minimalną aktywnością obserwowaną w zakresie od 1  $\mu$ M do 10  $\mu$ M.

Ponadto topiramata jest inhibitorem niektórych izoenzymów anhidrazy węglanowej. Ten efekt farmakologiczny jest słabszy niż acetazolamidu, znanego inhibitora anhidrazy węglanowej. Efektu tego nie uważa się za istotny element działania przeciwpadaczkowego topiramatu.

W badaniach na zwierzętach topiramata wykazywał przeciwdrgawkowe działanie u szczurów i myszy w testach drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny (MES), oraz był skuteczny w modelach padaczki u gryzoni, w tym w napadach tonicznych i napadach podobnych do napadów nieświadomości oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych wywołanych pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedotlenieniem. Topiramata tylko nieznacznie blokuje napady kloniczne wywołane przez pentylenotetrazol - antagonistę receptora GABA<sub>A</sub>. Badania na myszach otrzymujących jednocześnie topiramata i karbamazepinę lub fenobarbital wykazują synergistyczne działanie przeciwdrgawkowe, natomiast w skojarzeniu z fenytoiną stwierdzono działanie addycyjne. W kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem topiramatu w osoczu i efektem klinicznym. Nie stwierdzono tolerancji na topiramata u ludzi.

#### Napady nieświadomości

Przeprowadzono dwa małe, jednoramienne badania z udziałem dzieci w wieku 4-11 lat (CAPSS-326 i TOPAMAT-ABS-001). W jednym badaniu uczestniczyło 5 dzieci w drugim 12 zanim badania zakończono przed terminem ze względu na brak terapeutycznej odpowiedzi na lek. W badaniach zastosowano dawki do 12 mg/kg w badaniu TOPAMAT-ABS-001 i maksymalnie pomniejszoną dawkę 9 mg/kg/dobę lub 400 mg/kg/dobę w badaniu CAPSS-326. Badania nie dostarczyły wystarczających dowodów pozwalających wyciągnąć wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w populacji pediatrycznej.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny topiramatu w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi charakteryzuje się długim okresem półtrwania w osoczu, liniową farmakokinetyką, dominacją klirensu nerkowego, brakiem znaczącego wiązania z białkami i brakiem klinicznie aktywnych metabolitów.

Topiramata nie jest silnym induktorem enzymów metabolizujących i może być stosowany niezależnie od posiłków. Nie jest ponadto wymagane rutynowe monitorowanie stężenia topiramatu w osoczu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono wyraźnej zależności między stężeniem leku w osoczu, a jego skutecznością lub występowaniem działań niepożądanych.

### Wchłanianie

Topiramate jest szybko i dobrze wchłaniany. Po doustnym podaniu 100 mg topiramatu zdrowym ochotnikom, średnia wartość maksymalnego stężenia leku w osoczu (C<sub>max</sub>) wynosząca 1,5 µg/ml była osiągana w ciągu 2-3 godzin (T<sub>max</sub>).

Na podstawie pomiaru radioaktywności moczu średni stopień wchłaniania po doustnym podaniu 100 mg topiramatu znakowanego <sup>14</sup>C, wynosił co najmniej 81%. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu klinicznego pokarmu na dostępność biologiczną topiramatu.

### Dystrybucja

Zasadniczo 13-17% topiramatu jest związane z białkami osocza. Zaobserwowano, że miejsca wiązania topiramatu na i (lub) w erytrocytach charakteryzują się niewielkim powinowactwem, są bowiem wysycane przy stężeniu topiramatu w osoczu krwi przekraczającym 4 µg/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. Zaobserwowano, że objętość dystrybucji zależy od płci. Wartości tego parametru u kobiet stanowią w przybliżeniu 50% wartości stwierdzanych u mężczyzn. Jest to związane z większą procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie kobiet i nie ma następstw klinicznych.

### Metabolizm

U zdrowych ochotników topiramate nie jest intensywnie metabolizowany (około 20%).

U pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwpadaczkowe o działaniu indukującym enzymy metabolizujące, topiramate jest metabolizowany do 50%. U ludzi zidentyfikowano i scharakteryzowano sześć metabolitów leku wyizolowanych z osocza, moczu i kału. Metabolity te powstają w wyniku procesów hydroksylacji, hydrolizy i glukuronidacji. Każdy z metabolitów stanowi mniej niż 3% całkowitej radioaktywności wydalanej po podaniu topiramatu znakowanego <sup>14</sup>C. Przebadano dwa metabolity o strukturze bardzo zbliżonej do topiramatu i stwierdzono, że wykazują one słabe działanie lub brak działania przeciwpadaczkowego.

### Eliminacja

U ludzi główną drogą eliminacji topiramatu w postaci niezmięnionej i jego metabolitów są nerki (co najmniej 81% dawki). Około 66% dawki topiramatu znakowanego <sup>14</sup>C było wydalane w postaci niezmięnionej z moczem w ciągu pierwszych 4 dni od przyjęcia. Po podaniu topiramatu w dawce 50 mg i 100 mg dwa razy na dobę, średni klirens nerkowy wynosił w przybliżeniu odpowiednio 18 ml/min i 17 ml/min. Istnieją dane wskazujące na to, że topiramate jest wchłaniany zwrotnie w kanalikach nerkowych. Dane te potwierdzone zostały w badaniach na szczurach, u których po jednoczesnym stosowaniu topiramatu i probenecydu stwierdzono znaczące zwiększenie nerkowego klirensu topiramatu. Ogólnie, u ludzi, po podaniu doustnym klirens osoczowy wynosi około 20 do 30 ml/min.

### Liniowość lub nieliniowość

Topiramate 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 pojedynczych od 100 do 400 mg zdrowym ochotnikom, klirens osoczowy miał wartość stałą, a pole pod krzywą obrazującą zmiany stężenia leku zwiększało się proporcjonalnie do dawki. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie leku w osoczu osiąga stan stacjonarny po 4-8 dniach. U zdrowych ochotników średnia wartość C<sub>max</sub> po wielokrotnym podaniu leku doustnie w dawkach 100 mg dwa razy na dobę wynosiła 6,76 µg/ml. Po wielokrotnym podaniu topiramatu w dawkach 50 mg i 100 mg topiramatu dwa razy na dobę, średni okres półtrwania eliminacji z osocza wynosił w przybliżeniu 21 godzin.

### Stosowanie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Po wielokrotnym podaniu topiramatu w dawkach od 100 do 400 mg dwa razy na dobę jednocześnie z fenytoiną lub karbamazepiną, stwierdzono proporcjonalne do 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 związku z tym, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy spodziewać się większego stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto pacjenci z niewydolnością nerek potrzebują dłuższego czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego po każdej dawce. U pacjentów z umiarkowaną i ostrą niewydolnością nerek zalecana jest połowa dawki początkowej i podtrzymującej.

Topiramat jest skutecznie usuwany z osocza podczas hemodializy. Wydłużony czas hemodializy może powodować spadek stężenia topiramatu poniżej wartości niezbędnej do osiągnięcia efektu przeciwdrgawkowego. Aby uniknąć szybkiego spadku stężenia topiramatu w czasie hemodializy może być konieczna dawka uzupełniająca. Podczas dostosowania dawki należy wziąć pod uwagę: 1) czas trwania dializy 2) klirens w systemie dializacyjnym jaki został użyty 3) skuteczny klirens nerkowy u pacjentów poddawanych dializie

### Zaburzenia czynności wątroby

Klirens osoczowy topiramatu jest zmniejszony średnio o 26% u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania topiramatu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Klirens osoczowy topiramatu nie zmienia się u osób w podeszłym wieku bez współtowarzyszących chorób nerek.

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

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci, podobnie jak u osób dorosłych otrzymujących leczenie uzupełniające jest liniowa z klirensiem niezależnym od dawki i stężeniem w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększającym się proporcjonalnie do dawki. U dzieci klirens jest jednak większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji krótszy. W konsekwencji, po tej samej dawce topiramatu w mg/kg mc. stężenie topiramatu może być niższe u dzieci niż u osób dorosłych. Podobnie jak u osób dorosłych, leki przeciwpadaczkowe pobudzające aktywność enzymów wątrobowych powodują zmniejszenie stężeń topiramatu w osoczu krwi w stanie stacjonarnym.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W nieklinicznych badaniach wpływu na rozród, pomimo toksyczności u matek i ojców już po podaniu dawki 8 mg/kg masy ciała/dobę, nie obserwowano wpływu na płodność samic ani samców szczurów do dawki 100 mg/kg masy ciała/dobę.

W badaniach przedklinicznych wykazano teratogeny wpływ topiramatu u badanych gatunków (myszy, szczury i króliki). U myszy, zmniejszona była masa płodów oraz zahamowany proces kostnienia szkieletu przy 500 mg/kg masy ciała na dobę, jednocześnie z toksycznością u matek. Całkowita liczba wad wrodzonych u płodów myszy była zwiększona we wszystkich grupach otrzymujących lek (20, 100 i 500 mg/kg masy ciała/dobę).

U szczurów zależną od dawki toksyczność dla matki i zarodka /płodu [zmniejszona masa ciała płodu i (lub) kostnienie szkieletu] obserwowano przy dawkach malejących aż do 20 mg/kg masy ciała/dobę, a przy dawkach 400 mg/kg masy ciała/dobę i powyżej obserwowano dodatkowo

działanie teratogenne (wady palców i kończyn). U królików wykazano zależną od dawki toksyczność u matek przy dawkach malejących aż do 10 mg/kg masy ciała na dobę, wraz z toksycznością u zarodka/płodu przy dawkach do 35 mg/kg masy ciała na dobę (zwiększona śmiertelność), oraz efektami teratogennymi (deformacje żeber i kręgosłupa) przy 120 mg/kg masy ciała na dobę .

Efekty teratogenne obserwowane u szczurów i królików były podobne do obserwowanych w przypadku inhibitorów anhidrazy węglanowej, co nie było powiązane z wadami rozwojowymi u ludzi. Wpływ na wzrost był wykazany poprzez zmniejszoną wagę po urodzeniu i podczas karmienia młodych mlekiem matek, którym podawano 20 lub 100 mg/kg masy ciała na dobę w trakcie ciąży i laktacji. U szczurów topiramát przenika przez barierę łożyskową.

U młodych szczurów doustne podawanie topiramatu w dawkach do 300 mg/kg masy ciała na dobę w okresie rozwoju odpowiadającym niemowlęctwu, dzieciństwu i dojrzewaniu, wywoływał podobne działanie toksyczne, jak u zwierząt dorosłych (zmniejszone przyjmowanie pokarmów skojarzone z zahamowaniem przyrostu masy ciała, hipertrofia centralnej części zrazików wątrobowych). Nie było istotnego wpływu na wzrost kości długich (goleń), gęstość mineralną kości (kość udowa), przedwczesne zaprzestanie karmienia oraz dojrzewanie płciowe, rozwój neurologiczny (w tym ocena pamięci i uczenia się), krycie, płodność oraz wymiary macicy.

W zestawie badań *in vitro* i *in vivo* oceniających mutagenność topiramát nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana, ziemniaczana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Tabletki powlekane 25 mg:  
Hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 6000

Tabletki powlekane 50 mg:  
Opadry Yellow 03F52057: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 6000  
żelaza tlenek żółty (E 172)

Tabletki powlekane 100 mg:  
Opadry Yellow 03F52056: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 6000  
żelaza tlenek żółty (E 172)

Tabletki powlekane 200 mg:  
Opadry Pink 03F54045: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 6000  
żelaza tlenek czerwony (E 172)



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku:  
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 120 i 200 tabletek powlekanych.

Butelki z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku: 14, 30, 60, 100 i 200 tabletek powlekanych.

Butelka zawiera środek osuszający (żel krzemionkowy), którego nie wolno połykać.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25 mg: 25427

50 mg: 25428

100 mg: 25429

200 mg: 25430

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

24.06.2019

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

27.08.2020