

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etopro, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 100 mg topiramatu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 0,05 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Pomarańczowa, podłużna, obustronnie wypukła.

### 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.

Topiramat jest wskazany w zapobieganiu migrenie u dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Topiramat 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 powinna być dostosowana do odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Nie ma konieczności monitorowania stężeń topiramatu w osoczu w celu optymalizacji leczenia lekiem Etopro. W rzadkich przypadkach, dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może wymagać dostosowania dawki fenytoiny dla uzyskania optymalnego wyniku leczenia. Dodanie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny jako terapii uzupełniającej do Etopro, może powodować konieczność dostosowania dawki produktu leczniczego Etopro.

U pacjentów z atakami padaczki lub bez w wywiadzie, zakończenie podawania leków przeciwdrgawkowych (LPP), w tym topiramatu, powinno być przeprowadzane stopniowo, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia, bądź zwiększenia częstości napadów padaczki. W badaniach klinicznych dawki dobowe były zmniejszane w tygodniowych odstępach czasu, 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 podawanie topiramatu przerywano stopniowo przez okres 2-8 tygodni.

#### Monoterapia padaczki:

##### *Zalecenia ogólne*

W przypadku przerwania leczenia jednocześnie stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi 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 topiramatu może być wskazane ze względów klinicznych.

##### *Dorośli*

Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej. Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej wieczorem, przez jeden tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać w odstępach 1- lub 2-tygodniowych o 25 lub 50 mg/dobę i podawać w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli pacjent nie toleruje powyższego schematu stopniowego zwiększania dawki leku, 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 Lennoxa-Gastauta)

#### *Dorośli*

Stosowanie produktu 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 topiramatu stosowanego w leczeniu uzupełniającym wynosi około 5 do 9 mg/kg mc. 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 1- lub 2-tygodniowych o 1 do 3 mg/kg mc./dobę i podawać w dwóch dawkach podzielonych, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej.

Dotychczas przeprowadzono badania dotyczące dawek do 30 mg/kg mc./dobę i dawki te były na ogół dobrze tolerowane.

### 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 jednotygodniowych. 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.

#### *Dziewczęta i kobiety w wieku rozrodczym*

Leczenie topiramatem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu padaczki lub migreny.

U dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne. Potrzebę leczenia topiramatem w tych populacjach należy oceniać ponownie nie rzadziej niż raz w roku (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.6).

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{CR} \leq 60 \text{ ml/min}$ ), 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 zastosowanie połowy zwykle stosowanej dawki początkowej i podtrzymującej (patrz punkt 5.2).

W związku z tym, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stadium końcowym topiramat jest usuwany z osocza podczas zabiegu hemodializy, należy podać dawkę uzupełniającą topiramatu równą w przybliżeniu połowie dawki dobowej w dniu wykonywania zabiegu hemodializy. Uzupełniającą dawkę leku należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, na początku i po zakończeniu zabiegu hemodializy. Dawka uzupełniająca może być różna w zależności od charakterystyki stosowanego sprzętu do dializ (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń 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 Etopro jest dostępny w postaci tabletek powlekanych do stosowania doustnego. Tabletek powlekanych nie należy dzielić.

Produkt Etopro może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Profilaktyka migreny:

- w czasie ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

Padaczka:

- w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji. Jedynym wyjątkiem jest kobieta, dla której nie ma odpowiedniej alternatywy, ale która planuje ciążę i jest w pełni poinformowana o ryzyku stosowania topiramatu w trakcie ciąży (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

#### **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).

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, po zastosowaniu topiramatu może dojść do zwiększenia częstości napadów padaczkowych 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).

##### *Oligohydrosis*

Zgłaszano przypadki zmniejszonego wydzielania potu po zastosowaniu topiramatu. Zmniejszone wydzielanie potu i hipertermia (podwyższenie temperatury ciała) może wystąpić szczególnie u małych dzieci narażonych na wysokie temperatury otoczenia.

##### *Zaburzenia nastroju/depresja*

Podczas stosowania topiramatu obserwowano częstsze występowanie zaburzeń nastroju i depresji.

##### *Próby samobójcze/myśli samobójcze*

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania topiramatu.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z podwójnie ślełą próbą, zdarzenia związane z samobójstwem (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 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, szczególnie z predyspozycją do kamicy nerkowej, może istnieć zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych i związanych z tym objawów, takich jak: kolka nerkowa, ból nerki, okolicy lędźwiowej lub w boku.

Czynnikami ryzyka kamicy nerkowej są: wcześniejsze występowanie kamieni, kamica nerkowa w wywiadzie rodzinnym i hiperkalciuria (patrz poniżej – kwasica metaboliczna). Żaden z tych czynników ryzyka nie pozwala jednoznacznie przewidzieć wystąpienia kamicy nerkowej w czasie leczenia topiramatem. Ryzyko to może być również 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) topiramatem powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności, z uwagi na zmniejszony klirens nerkowy i osoczowy topiramatu. Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek znajdują się w punkcie 4.2.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Ostra krótkowzroczność z wtórną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania*

U pacjentów przyjmujących topiramatem zgłaszano wystąpienie zespołu składającego się z nagłej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawami zespołu są: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból gałki ocznej. W badaniach oftalmologicznych stwierdzono krótkowzroczność, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie) i podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Rozszerzenie źrenicy może występować lub nie. 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 do całkowitej utraty wzroku.

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

#### *Zaburzenia pola widzenia*

U pacjentów otrzymujących topiramatem zgłaszano zaburzenia pola widzenia niezależnie 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*

W trakcie przyjmowania topiramatu może wystąpić hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (to jest zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej normy, przy braku zasadowicy oddechowej). To zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy jest spowodowane hamującym działaniem topiramatu na nerkową anhidrazę węglanową. Choć zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi może wystąpić na każdym etapie terapii, najczęściej występuje

w początkowej fazie leczenia. Zmniejszenie to jest zwykle niewielkie do umiarkowanego (średnie zmniejszenie stężenia wynosi 4 mmol/l po dawkach 100 mg/dobę lub większych u dorosłych i około 6 mg/kg mc./dobę u dzieci). Rzadko dochodzi do zmniejszenia stężenia wodorowęglanów poniżej 10 mmol/l. Stany lub terapie sprzyjające powstawaniu kwasicy (takie jak choroby nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, zabieg chirurgiczny, dieta ketogenna, lub niektóre leki) mogą dodatkowo wpływać na zmniejszenie stężenia wodorowęglanów wywołane przez topiramate.

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

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może powodować zmniejszenie tempa wzrostu. Wpływ topiramatu na wzrastanie i przemiany w tkance kostnej nie były dotąd przedmiotem systematycznych badań ani w populacji dzieci, ani dorosłych pacjentów. Zaleca się, aby podczas terapii topiramatem wykonywane były odpowiednie badania, w tym oznaczenie stężenia wodorowęglanów w surowicy, w zależności od choroby zasadniczej. Jeśli utrzymują się objawy wskazujące na kwasicę metaboliczną (np. pogłębiony oddech Kussmaula, duszność, jadłowstręt, nudności, wymioty, nadmierna męczliwość, tachykardia lub arytmia), zaleca się wykonanie badania stężenia wodorowęglanów w surowicy. W przypadku rozwoju i utrzymywania się kwasicy metabolicznej, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia topiramatem z zastosowaniem stopniowego zmniejszania dawki.

Topiramate należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują choroby lub stosowane jest leczenie mogące stanowić czynnik ryzyka kwasicy metabolicznej.

#### *Zaburzenia funkcji poznawczych*

Zaburzenia kognitywne w przebiegu padaczki mają podłoże wieloczynnikowe i mogą być spowodowane przez chorobę zasadniczą, jako skutek samej choroby lub skutek leczenia przeciwpadaczkowego. Opisywano w piśmiennictwie przypadki zaburzeń funkcji poznawczych u dorosłych leczonych topiramatem, w których konieczne było zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Jednakże, badania funkcji kognitywnych u dzieci leczonych topiramatem są niedostateczne i jego działanie w tym zakresie wymaga 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 jest zgłaszana częściej, gdy topiramate jest 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 niektórych pacjentów podczas leczenia topiramatem może dojść do utraty masy ciała. Zaleca się monitorowanie pacjentów przyjmujących topiramate w kierunku utraty masy ciała. Pacjentom, u których obniża się waga podczas leczenia topiramatem, można rozważyć zwiększenie ilości spożywanego pokarmu lub stosowanie diety uzupełniającej.

#### Program zapobiegania ciąży

Topiramate podawany kobietom w ciąży może powodować poważne wady wrodzone i zahamowanie wzrostu płodu.

Niektóre dane sugerują zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie topiramatu w życiu płodowym, podczas gdy inne dane nie wskazują na takie zwiększone ryzyko (patrz punkt 4.6).

#### *Kobiety w wieku rozrodczym*

Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Pacjentka musi być w pełni poinformowana i rozumieć ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu w trakcie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6). Obejmuje to potrzebę konsultacji specjalistycznej, jeśli kobieta planuje ciążę. Celem tej konsultacji będzie omówienie zmiany na alternatywne metody leczenia przed odstawieniem antykoncepcji, a także podkreślenie potrzeby niezwłocznego skontaktowania się ze specjalistą, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży.

#### *Dziewczynki*

Lekarze przepisujący lek muszą się upewnić, że rodzice/opiekunowie dziewczynek stosujących topiramat rozumieją potrzebę skontaktowania się ze specjalistą, gdy u dziecka wystąpi pierwsza miesiączka. W tym czasie pacjentka i rodzice/opiekunowie powinni otrzymać wyczerpującą informację o ryzyku związanym z ekspozycją na topiramat w życiu płodowym oraz o potrzebie zastosowania wysoce skutecznej antykoncepcji tak szybko, jak będzie to konieczne. Należy ponownie ocenić potrzebę kontynuacji leczenia topiramatem i rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne.

Materiały edukacyjne dotyczące tych środków są dostępne dla personelu medycznego i pacjentek (lub rodziców/opiekunów). Poradnik dla pacjentki należy przekazać wszystkim kobietom w wieku rozrodczym i stosującym topiramat oraz rodzicom/opiekunom dziewczynek. Do opakowania produktu leczniczego Etopro dołączona jest karta pacjenta.

#### *Żółcień pomarańczowa FCF (E110)*

Produkt Etopro, 100 mg, tabletki powlekane zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110). Żółcień pomarańczowa FCF (E110) może powodować reakcje alergiczne.

#### *Sód*

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### Wpływ produktu Etopro na inne leki przeciwpadaczkowe

Włączenie topiramatu do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenobarbitalem, prymidonem) nie wpływa na stężenia tych leków w osoczu w stanie stacjonarnym. Wyjątek stanowią nieliczni pacjenci, u których dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może spowodować zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Możliwe, że spowodowane jest to hamowaniem aktywności swoistej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). Z związku z powyższym, u pacjentów leczonych fenytoiną, u których występują objawy toksyczności, zaleca się monitorowanie jej stężenia.

Badania interakcji farmakokinetycznych u pacjentów z padaczką wykazały, że dodanie topiramatu w dawce od 100 do 400 mg/dobę do leczenia lamotryginą nie wpływa na stężenie lamotryginy w stanie

stacjonarnym w osoczu. Ponadto, nie stwierdzono zmian stężenia topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu podczas przerywania leczenia lamotryginą lub po zaprzestaniu jej stosowania (średnia dawka 327 mg/dobę).

Topiramat jest inhibitorem enzymu CYP 2C19, a więc może wpływać na metabolizm innych związków metabolizowanych przez ten enzym (np. diazepam, imipraminy, moklobemidu, proguanilu, omeprazolu).

#### Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na produkt Etopro

Fenytoina i karbamazepina zmniejszają stężenie topiramatu w osoczu. Rozpoczynanie lub przerwanie stosowania fenytoiny lub karbamazepiny podczas leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu. Dostosowanie dawki należy prowadzić stopniowo w zależności od efektu klinicznego. Jednoczesne podawanie lub zaprzestanie stosowania 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) zostały zestawione w poniższej tabeli:

| LPP stosowany razem z topiramatem | Stężenie LPP w osoczu | Stężenie topiramatu |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>Fenytoina</b>                  | ↔**                   | ↓                   |
| <b>Karbamazepina (CBZ)</b>        | ↔                     | ↓                   |
| <b>Kwas walproinowy</b>           | ↔                     | ↔                   |
| <b>Lamotrygina</b>                | ↔                     | ↔                   |
| <b>Fenobarbital</b>               | ↔                     | NB                  |
| <b>Primidon</b>                   | ↔                     | NB                  |

↔ = brak wpływu (zmiana  $\leq 15\%$ )

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

↓ = zmniejszenie stężenia w osoczu

NB = nie badano

LPP = lek przeciwpadaczkowy

#### Interakcje z innymi lekami

*Digoksyna*

Badanie po podaniu pojedynczej dawki topiramatu wykazało zmniejszenie o 12% pola powierzchni pod krzywą obrazującego zmiany stężenia digoksyny w osoczu (AUC). Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie zostało ustalone. W przypadku rozpoczynania lub przerywania stosowania topiramatu u pacjentów leczonych digoksyną należy rutynowo monitorować stężenia digoksyny w surowicy.

#### *Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)*

Jednoczesne przyjmowanie topiramatu i alkoholu lub innych środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) nie było przedmiotem badań klinicznych. Ze względu na potencjalny hamujący wpływ topiramatu na OUN, niepożądany wpływ na funkcje poznawcze i neuropsychiczne działania niepożądane leku, należy zachować ostrożność, stosując topiramat jednocześnie z alkoholem i innymi środkami działającymi hamująco na OUN.

#### *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 wystąpienie tej interakcji.

#### *Hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym*

W badaniu interakcji farmakokinetycznych ze złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi u zdrowych ochotniczek użyto złożonego, doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego 1 mg noretyndronu (NET) i 35 µg etynyloestradiolu (EE). Równocześnie stosowany, jako jedyny lek przeciwpadaczkowy, produkt Etopro, 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. Jednak w innym badaniu, ekspozycja na EE była istotnie zmniejszona po podaniu topiramatu w dawkach 200, 400 i 800 mg na dobę (odpowiednio o 18%, 21% i 30%) w terapii wspomagającej u pacjentów z padaczką otrzymujących także kwas walproinowy. W obu wspomnianych badaniach, produkt Etopro (podawany w dawce od 50 do 200 mg na dobę u zdrowych ochotniczek i 200-800 mg na dobę u pacjentek z padaczką) nie wpływał znacząco 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 dla dawek od 50 do 200 mg na dobę (u zdrowych ochotniczek). Nie wiadomo jakie jest kliniczne znaczenie obserwowanych zmian. U pacjentek stosujących jednocześnie z produktem Etopro złożone, doustne środki antykoncepcyjne, należy liczyć się ze zmniejszoną skutecznością działania środka antykoncepcyjnego oraz z częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentki stosujące środki antykoncepcyjne zawierające estrogen powinny zgłaszać zmiany rytmu krwawień miesięczkowych. Działanie antykoncepcyjne może być osłabione, nawet jeśli nie wystąpią krwawienia międzymiesiączkowe. Kliniczne znaczenie zaobserwowanych zmian nie jest znane. U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym z produktem leczniczym Etopro należy wziąć pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności antykoncepcji i nasilenie krwawienia międzymiesiączkowego. Pacjentki należy poprosić o zgłaszanie wszelkich zmian dotyczących krwawień. Skuteczność antykoncepcyjna może być zmniejszona nawet gdy brak krwawienia międzymiesiączkowego. Kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym należy zalecić stosowanie również mechanicznej metody antykoncepcji.

#### *Lit*

U zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie (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 dały podobne wyniki. Podczas jednoczesnego stosowania rysperydonu (podawanego w dawkach od 1 do 6 mg na dobę) z topiramatem (stosowanym w narastających dawkach wynoszących 100, 250 i 400 mg na dobę), stwierdzono zmniejszenie układowej ekspozycji na rysperydon (zmniejszenie wartości AUC w stanie stacjonarnym o 16% i 33%, odpowiednio po dawkach 250 i 400 mg na dobę). Jednakże różnice w wartości AUC dla całej frakcji aktywnej między leczeniem samym rysperydonem oraz leczeniem skojarzonym z topiramatem nie były istotne statystycznie. Obserwowano minimalne zmiany farmakokinetyki całej frakcji aktywnej (rysperydon plus 9-hydroksyrysperydon) i brak zmian farmakokinetyki 9-hydroksyrysperydonu. Nie stwierdzono istotnych zmian układowej ekspozycji na całą frakcję aktywną, ani na topiramat. Po dodaniu topiramatu (250-400 mg na dobę) do trwającego już leczenia rysperydonem (1-6 mg/dobę) znacznie częściej zgłaszano działania niepożądane, niż przed włączeniem topiramatu (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 przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu interakcji między lekami oceniano farmakokinetykę HCTZ (stosowanego w dawce 25 mg co 24 godziny) i topiramatu (stosowanego w dawce 96 mg co 12 godzin) w stanie stacjonarnym w osoczu, zarówno gdy leki te były stosowane oddzielnie, jak i jednocześnie. Wyniki tego badania wskazują, że po włączeniu HCTZ do leczenia topiramatem maksymalne stężenie topiramatu w osoczu ( $C_{max}$ ) zwiększyło się o 27%, a AUC zwiększyło się o 29%. Znaczenie kliniczne stwierdzonych zmian nie jest znane. Włączenie HCTZ do leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu. Farmakokinetyka HCTZ w stanie stacjonarnym nie uległa istotnym zmianom podczas jednoczesnego podawania topiramatu. Wyniki badań laboratoryjnych wskazują na zmniejszenie stężenia potasu zarówno po podaniu topiramatu, jak i po podaniu HCTZ. Zmniejszenie to było większe, gdy HCTZ i topiramat były jednocześnie stosowane.

### *Metformina*

W badaniu interakcji między lekami przeprowadzonym u zdrowych ochotników oceniano farmakokinetykę metforminy i topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu samej metforminy oraz w sytuacji, gdy metformina i topiramat były stosowane jednocześnie. Wyniki tego badania wskazują, iż średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-12h}$  dla metforminy zwiększyły się odpowiednio o 18% i 25%, podczas gdy średnia wartość wskaźnika  $CL/F$  uległa zmniejszeniu o 20% w przypadku, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem. Topiramat nie wpływał na  $t_{max}$  dla metforminy. Kliniczne znaczenie stwierdzonego wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne. Wydaje się, iż w przypadku jednoczesnego podawania z metforminą osoczowy klirens topiramatu po podaniu doustnym jest zmniejszony. Stopień, w jakim zmienia się klirens leku, nie został określony. Kliniczne znaczenie wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu jest niejasne.

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

### *Pioglitazon*

W badaniu interakcji leków u zdrowych ochotników oceniano farmakokinetykę topiramatu i pioglitazonu w osoczu w stanie stacjonarnym, gdy leki były stosowane osobno, a także gdy były stosowane jednocześnie. Zaobserwowano zmniejszenie o 15%  $AUC_{\tau,ss}$  dla pioglitazonu, nie stwierdzono natomiast zmian w  $C_{max,ss}$  dla tego leku. Wyniki te nie były jednak istotne statystycznie. Ponadto wykazano zmniejszenie wartości  $C_{max,ss}$  i  $AUC_{\tau,ss}$  odpowiednio o 13% i 16% dla aktywnego hydroksy-metabolitu, jak również zmniejszenie o 60%

wartości  $C_{\max,ss}$  i  $AUC_{\tau,ss}$  dla aktywnego ketometabolitu. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane. W przypadku dodania topiramatu do leczenia pioglitazonem lub dodania pioglitazonu do leczenia topiramatem należy zwracać szczególną uwagę na właściwe monitorowanie glikemii i innych parametrów związanych z cukrzycą.

#### *Glibenklamid*

W badaniu interakcji leków, przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano parametry farmakokinetyczne glibenklamidu w stanie stacjonarnym (5 mg na dobę) podawanego w monoterapii i jednocześnie z topiramatem (150 mg na dobę). Podczas podawania topiramatu stwierdzono zmniejszenie wartości  $AUC_{24}$  dla glibenklamidu 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 ulegała zmianie podczas jednoczesnego podawania glibenklamidu.

W przypadku dodania topiramatu do terapii glibenklamidem lub glibenklamidu do leczenia topiramatem należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe monitorowanie pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli cukrzycy.

#### Inne rodzaje interakcji

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

Produkt Etopro stosowany jednocześnie z innymi środkami mogącymi wywołać kamice nerkową może zwiększać ryzyko jej wystąpienia. Podczas stosowania produktu Etopro 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. W większości przypadków wystąpienie objawów powodowało przerwanie stosowania jednego z leków (patrz punkty 4.4 i 4.8). To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznych. Zgłaszano przypadki hipotermii, określonej jako niezamierzone obniżenie wewnętrznej temperatury ciała poniżej 35°C, związanej z jednoczesnym stosowaniem topiramatu i kwasu walproinowego, zarówno z towarzyszącą hiperamonemią oraz bez hiperamonemii. To działanie niepożądane występujące u pacjentów leczonych jednocześnie topiramatem i walproinianem może wystąpić po rozpoczęciu stosowania topiramatu 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 interakcji farmakokinetycznych leku

Przeprowadzono badania kliniczne dotyczące oceny potencjalnych interakcji farmakokinetycznych między topiramatem a innymi lekami. Zmiany wartości  $C_{\max}$  i  $AUC$ , do których dochodzi w wyniku tych interakcji, zostały podsumowane poniżej. W drugiej kolumnie („Stężenie leku stosowanego z topiramatem”) przedstawiono zmianę wartości stężenia leku, wymienionego w pierwszej kolumnie, po dodaniu topiramatu. Trzecia kolumna („Stężenie topiramatu”) pokazuje wpływ zastosowania leku wymienionego w pierwszej kolumnie na stężenie topiramatu.

Podsumowanie wyników dodatkowych badań klinicznych dotyczących interakcji farmakokinetycznych

| Lek stosowany z topiramatem     | Stężenie leku stosowanego z topiramatem <sup>a</sup>                                             | Stężenie topiramatu <sup>a</sup>                                                                                                |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amitryptylina                   | ↔ 20% zwiększenie wartości $C_{max}$ i AUC dla metabolitu nortryptyliny                          | NB                                                                                                                              |
| Dihydroergotamina (p.o. i s.c.) | ↔                                                                                                | ↔                                                                                                                               |
| Haloperydol                     | ↔ 31% zwiększenie wartości AUC dla zredukowanego metabolitu                                      | NB                                                                                                                              |
| Propranolol                     | ↔ 17% zwiększenie wartości $C_{max}$ dla 4-OH propranololu (topiramat 50 mg co 12 godzin)        | 9% i 16% zwiększenie wartości $C_{max}$<br>9% i 17% zwiększenie wartości AUC (odpowiednio, propranolol 40 i 80 mg co 12 godzin) |
| Sumatryptan (p.o. i s.c.)       | ↔                                                                                                | NB                                                                                                                              |
| Pizotyfen                       | ↔                                                                                                | ↔                                                                                                                               |
| Diltiazem                       | 25% zmniejszenie wartości AUC dla diltiazemu i 18% zmniejszenie 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> = wartości w % odnoszą się do występujących podczas leczenia zmian w średnich wartościach  $C_{max}$  lub AUC w odniesieniu do monoterapii

↔ = brak wpływu na wartość  $C_{max}$  i AUC ( $\leq 15\%$  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 ekspozycji 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 (LPP)*

Kobietom w wieku rozrodczym, a zwłaszcza kobietom planującym ciążę i kobietom w ciąży należy udzielić specjalistycznej porady dotyczącej ryzyka dla płodu spowodowanego zarówno napadami padaczkowymi, jak i leczeniem przeciwpadaczkowym. Gdy kobieta planuje zajście w ciążę, należy zweryfikować potrzebę leczenia LPP. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego przerywania stosowania LPP, gdyż może to prowadzić do przełomowych napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne następstwa dla kobiety i płodu. Jeśli to możliwe, należy wybierać monoterapię, ponieważ terapia wieloma LPP może wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych niż monoterapia, w zależności od rodzaju stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

#### *Ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu*

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

U ludzi topiramat przenika przez łożysko. Zgłaszano podobne stężenia w pępowinie i krwi matki.

Dane kliniczne z rejestrów ciąży wskazują, że niemowlęta narażone w życiu płodowym na topiramat w monoterapii mają:

Poważne wady wrodzone i zahamowanie wzrostu płodu

- Zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych (w szczególności rozszczepu wargi/podniebienia, spodziectwa i nieprawidłowości dotyczących różnych układów ciała) w następstwie ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży. Dane z północnoamerykańskiego rejestru ciąży zawierającego leki przeciwpadaczkowe dotyczące stosowania topiramatu w monoterapii wykazały około 3-krotnie większą częstość występowania poważnych wad wrodzonych (4,3%) w porównaniu z grupą referencyjną nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Dane z obserwacyjnego rejestru populacyjnego z krajów skandynawskich wykazały 2–3-krotnie większą częstość występowania poważnych wad wrodzonych (do 9,5%) w porównaniu z grupą referencyjną nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych (3,0%). Ponadto dane z innych badań wskazują, że w porównaniu z monoterapią istnieje zwiększone ryzyko działania teratogennego związanego ze stosowaniem LPP w leczeniu skojarzonym. Ryzyko to było zależne od dawki, przy czym wpływ obserwowano dla wszystkich dawek. Wydaje się, że dla kobiet leczonych topiramatem, które urodziły dziecko z wadą wrodzoną, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych w kolejnych ciążach w warunkach ekspozycji na topiramat.
- Większa częstość występowania niskiej masy urodzeniowej (<2500 gramów) w porównaniu z grupą referencyjną.
- Zwiększona częstość za małej masy ciała dziecka w stosunku do wieku ciążowego (SGA; definiowana jako masa urodzeniowa poniżej 10. percentyla skorygowana o wiek ciążowy, ze stratyfikacją według płci). W północnoamerykańskim rejestrze leków przeciwpadaczkowych stosowanych w ciąży ryzyko wystąpienia SGA u dzieci kobiet otrzymujących topiramat wynosiło 18% w porównaniu z 5% u dzieci kobiet zdrowych i nieprzyjmujących LPP. Nie udało się określić długoterminowych następstw SGA.

Zaburzenia neurorozwojowe

- Dane z dwóch obserwacyjnych rejestrów populacyjnych przeprowadzonych w dużej mierze na tym samym zbiorze danych z krajów skandynawskich sugerują, że częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu, niepełnosprawności intelektualnej lub zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) może występować od 2 do 3 razy częściej u blisko 300 dzieci matek chorych na padaczkę i narażonych na topiramat w życiu płodowym w porównaniu z dziećmi matek chorych na padaczkę nienarażonych na LPP. Trzecie obserwacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w USA nie wykazało zwiększonej skumulowanej częstości występowania tych powikłań do 8. roku życia u około 1000 dzieci matek chorych na padaczkę narażonych na topiramat w życiu płodowym w porównaniu z dziećmi matek chorych na padaczkę nienarażonych na LPP.

*Wskazanie: epilepsja*

- Topiramát jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).
- Kobieta musi zostać w pełni poinformowana i zrozumieć ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu w trakcie ciąży. Obejmuje to omówienie ryzyka związanego z niekontrolowaną padaczką w ciąży.
- Jeśli kobieta planuje zajść w ciążę, przed odstawieniem antykoncepcji należy podjąć działania zmierzające do zmiany leczenia na odpowiednie leczenie alternatywne.
- Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania topiramatu, należy ją niezwłocznie skierować do specjalisty, aby ponownie ocenić leczenie topiramatem i rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne.
- Jeśli topiramát jest stosowany podczas ciąży, pacjentkę należy skierować do specjalisty w celu oceny i uzyskania porady dotyczącej narażonej ciąży. W okresie prenatalnym wymagane jest uważne monitorowanie.

*Wskazanie: profilaktyka migreny*

Topiramát jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym (wszystkie wskazania)

Topiramát jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji. Jedynym wyjątkiem jest kobieta chora na padaczkę, dla której nie ma odpowiedniej alternatywy, ale która planuje ciążę i jest w pełni poinformowana o ryzyku stosowania topiramatu w trakcie ciąży (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (np. wkładkę wewnątrzmaciczną) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5) w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Etopro.

U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne.

Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Pacjentka musi być w pełni poinformowana i rozumieć ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu w trakcie ciąży. Obejmuje to potrzebę konsultacji specjalistycznej, jeśli kobieta planuje ciążę, oraz konieczność niezwłocznego skontaktowania się ze specjalistą, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzuje, że może być w ciąży i przyjmuje topiramát.

W przypadku kobiet chorych na padaczkę należy również uwzględnić ryzyko niekontrolowanej padaczki dla ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dotyczy dziewczynek (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie topiramatu z mlekiem matki. Wydzielanie topiramatu do mleka kobiet nie podlegało ocenie w trakcie kontrolowanych badań. Ograniczone obserwacje u pacjentek

wskazują, że topiramát jest w znacznym stopniu wydzielany z mlekiem matki. Objawy obserwowane u noworodków lub niemowląt karmionych piersią przez matki otrzymujące lek to: biegunka, senność, drażliwość i nieprawidłowy przyrost 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 niekorzystnego wpływu topiramatu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ topiramatu na płodność u ludzi nie został ustalony.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługi maszyn**

Topiramát wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Topiramát wywiera wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy lub inne powiązane zaburzenia. Może także powodować zaburzenia widzenia i (lub) niewyraźne widzenie. Te działania niepożądane mogą być niebezpieczne dla pacjentów kierujących pojazdami mechanicznymi lub obsługujących maszyny, zwłaszcza do czasu ustalenia indywidualnej reakcji pacjenta na produkt.

## **4.8 Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo stosowania topiramatu określono na podstawie informacji pochodzących z bazy danych badań klinicznych obejmującej 4111 pacjentów (3182 leczonych topiramatem i 929 placebo), którzy wzięli udział w 20 badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą oraz 2847 pacjentów, którzy brali udział w 34 badaniach otwartych, w których topiramát stosowany był w leczeniu uzupełniającym pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, częściowych napadów padaczkowych i napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta, w monoterapii nowo lub niedawno rozpoznanej padaczki lub profilaktyce migreny. Większość występujących w badaniach klinicznych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań klinicznych, oraz po wprowadzeniu leku do obrotu (oznaczone “\*”) zostały wymienione wg częstości ich występowania w badaniach klinicznych w tabeli 1.

Uszeregowane są według 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 niż obserwowana w grupie placebo w co najmniej jednym wskazaniu w kontrolowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą) obejmują: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, spowolnienie procesów myślowych, depresję, zaburzenia ekspresji mowy, bezsenność, zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, zaburzenia mowy i smaku, niedoculicę, letarg, upośledzenie pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenia, podwójne widzenie, nieostre widzenie, biegunkę, nudności, zmęczenie, drażliwość i zmniejszenie masy ciała.

Tabela 1. Działania niepożądane topiramatu

| Klasyfikacja | Bardzo | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo |
|--------------|--------|--------|----------------|--------|--------|
|--------------|--------|--------|----------------|--------|--------|

| <b>układów i narządów</b>           | <b>często</b>            |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          | <b>rzadko</b>       |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | Zapalenie nosa i gardła* |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          |                     |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  |                          | Niedokrwistość                                                                                                                                                                                                            | Leukopenia, małopłytkowość, limfadenopatia, eozynofilia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Neutropenia*                                                             |                     |
| Zaburzenia układu immunologicznego  |                          | Nadwrażliwość                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          | Obrzęk alergiczny*, |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |                          | Jadłowstręt, zmniejszony apetyt                                                                                                                                                                                           | Kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, polidypsja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kwasica hiperchloremiczna, hiperamonemia, encefalopatia hiperamonemiczna |                     |
| Zaburzenia psychiczne               | Depresja                 | Spowolnienie procesów myślowych, bezsenność, zaburzenia ekspresji mowy, lęk, stan splątania, dezorientacja, agresja, zmieniony nastrój, pobudzenie, chwiejny nastrój, nastrój depresyjny, gniew, nieprawidłowe zachowanie | Myśli samobójcze, próba samobójcza, omamy, zaburzenia psychotyczne, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, apatia, brak spontanicznej mowy, zaburzenia snu, chwiejność afektu, zmniejszenie libido, niepokój ruchowy, płacz, zacinanie się w mowie, euforyczny nastrój, paranoja, perseweracja, napad silnego lęku, płaczliwość, trudności z czytaniem, trudności z zaśnięciem, płytki afekt, nieprawidłowe myślenie, utrata libido, zubożenie, budzenie się w środku nocy, | Mania, zaburzenia lękowe, uczucie rozpaczy*, hipomania                   |                     |

|                             |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                            |          |
|-----------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                             |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | trudności w skupieniu uwagi, budzenie się wcześnie rano, reakcje paniczne, podwyższony nastrój                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                            |          |
| Zaburzenia układu nerwowego | Parestezje, senność, zawroty głowy | Zaburzenia uwagi, upośledzenie pamięci, amnezja, zaburzenia kognitywne, upośledzenie umysłowe, upośledzenie funkcji psychomotorycznych, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, nadmierne uspokojenie | Zmniejszony poziom świadomości, drgawki typu grand mal, zaburzenia pola widzenia, napady częściowe złożone, zaburzenia mowy, nadmierna aktywność psychomotoryczna, omdlenia, zaburzenia czucia, ślinienie się, nadmierna senność, afazja, powtarzanie słów, hipokinezja, dyskinezja, ortostatyczne zawroty głowy, niska jakość snu, uczucie pieczenia, utrata czucia, węch opaczny, zespół mózdkowy, dysestezja, upośledzenie smaku, stupor, niezdarność, aura, brak smaku, dysgrafia, dysfagia, neuropatia obwodowa, s tany przedomdleniowe, dystonia, mrowienie | Apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, niereagowanie na bodźce |          |
| Zaburzenia oka              |                                    | Nieostre widzenie,                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zmniejszona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ślepotą                                                                                                                                    | Jaskra z |

|                                                                         |                       |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         |                       | podwójne widzenie,<br>zaburzenia widzenia                                                                                                 | ostrość<br>widzenia,<br>mroczki,<br>krótkowzroczność*,<br>nieprawidłowe<br>odczucia w oku*,<br>suchość oka,<br>światłowstręt,<br>kurcz powiek,<br>wzmózone<br>łzawienie,<br>fotopsja,<br>rozszerzenie źrenic,<br>starczowzroczność | jednostronna,<br>ślepotą<br>przemijająca,<br>jaskra,<br>zaburzenia<br>akomodacji,<br>zmiana<br>postrzegania głębi<br>obrazu,<br>mroczki iskrzące,<br>obrzęk powiek*,<br>ślepotą<br>zmierzchowa,<br>niedowidzenie | zamkniętym<br>kątem<br>przesączenia*,<br>zwyrodnienie<br>plamki<br>żółtej*,<br>zaburzenia<br>ruchu gałek<br>ocznych *.<br>obrzęk<br>spojówek*,<br>zapalenie<br>błony<br>naczyniowej |
| Zaburzenia ucha<br>i błędnika                                           |                       | Zawroty głowy,<br>szumy uszne,<br>ból ucha                                                                                                | Głuchota,<br>głuchota<br>jednostronna,<br>głuchota<br>neurosensoryczna,<br>poczucie<br>dyskomfortu w<br>uchu,<br>upośledzenie słuchu                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia serca                                                        |                       |                                                                                                                                           | Bradykardia,<br>bradykardia<br>zatokowa,<br>kołatanie serca                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia<br>naczyniowe                                                |                       |                                                                                                                                           | Niedociśnienie,<br>niedociśnienie<br>ortostatyczne,<br>przejściowe<br>zaczerwienienie<br>twarzy,<br>uderzenia gorąca                                                                                                               | Zespół Raynauda                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia układu<br>oddechowego,<br>klatki piersiowej<br>i śródpiersia |                       | Duszność,<br>krwawienie z nosa,<br>przekrwienie błon<br>śluzowych nosa,<br>wodnisty wyciek z<br>nosa,<br>kaszel*                          | Duszność<br>wysiłkowa,<br>nadmierne<br>wydzielanie z zatok<br>przynosowych,<br>dysfonia                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia<br>żołądka i jelit                                           | Nudności,<br>biegunka | Wymioty,<br>zaparcia,<br>ból w nadbrzuszu,<br>niestrawność,<br>ból brzucha,<br>uczucie suchości w<br>jamie ustnej,<br>uczucie dyskomfortu | Zapalenie trzustki,<br>wzdęcia,<br>choroba refluksowa<br>przełyku,<br>ból w dolnej części<br>brzucha,<br>niedoczulica<br>okolicy ust,                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |

|                                                             |  |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                     |                                                   |
|-------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                             |  | w żołądku,<br>parestezje okolicy<br>ust,<br>zapalenie błony<br>śluzowej żołądka,<br>dyskomfort brzuszny                                          | krwawienia z<br>dziąseł,<br>wzdęcie brzucha,<br>dyskomfort w<br>nadbrzuszu,<br>tkliwość w obrębie<br>brzucha,<br>nadmierne<br>wydzielanie śliny,<br>ból w jamie ustnej,<br>nieprzyjemny<br>zapach z ust,<br>ból języka |                                                                                                                                                     |                                                   |
| Zaburzenia<br>wątroby i dróg<br>żółciowych                  |  |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                        | Zapalenie<br>wątroby,<br>niewydolność<br>wątroby                                                                                                    |                                                   |
| Zaburzenia skóry<br>i tkanki podskórnej                     |  | Łysienie,<br>wysypka,<br>świąd                                                                                                                   | Brak potu,<br>niedoczulica<br>twarzy,<br>pokrzywka,<br>rumień,<br>świąd uogólniony,<br>wysypka<br>plamkowa,<br>przebarwienia<br>skóry,<br>alergiczne<br>zapalenie skóry,<br>obrzęk twarzy                              | Zespół Stevensa-<br>Johnsona*,<br>rumień<br>wielopostaciowy*,<br>nieprawidłowy<br>zapach skóry,<br>obrzęk wokół<br>oczu*,<br>miejscowa<br>pokrzywka | Martwica<br>toksyczno-<br>rozpływna<br>naskórka * |
| Zaburzenia<br>mięśniowo-<br>szkieletowe i<br>tkanki łącznej |  | Artralgia,<br>kurcze mięśni,<br>bóle mięśni,<br>drżenie mięśniowe,<br>osłabienie mięśni,<br>ból mięśniowo-<br>szkieletowy w klatce<br>piersiowej | Obrzęk stawów*,<br>sztywność<br>mięśniowo-<br>szkieletowa,<br>ból w boku,<br>męczliwość mięśni                                                                                                                         | Uczucie<br>dyskomfortu w<br>kończynach*                                                                                                             |                                                   |
| Zaburzenia nerek<br>i dróg moczowych                        |  | Kamica nerkowa,<br>częstomocz,<br>dyzuria,<br>nefrokalcynoza*                                                                                    | Kamienie w<br>drogach<br>moczowych,<br>nietrzymanie<br>moczu,<br>krwimocz,<br>nagłe uczucie<br>parcia na pęcherz,<br>kolka nerkowa,<br>ból nerki                                                                       | Kamienie<br>moczowodowe,<br>nerkowa kwasica<br>cewkowa*                                                                                             |                                                   |
| Zaburzenia układu<br>rozdroczego<br>i piersi                |  |                                                                                                                                                  | Zaburzenia erekcji,<br>zaburzenia<br>czynności                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                     |                                                   |

|                                             |                         |                                                                               |                                                                                                                                                                                      |                                              |  |
|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--|
|                                             |                         |                                                                               | seksualnych                                                                                                                                                                          |                                              |  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie               | Gorączka, astenia, drażliwość, zaburzenia chodu, złe samopoczucie, osłabienie | Hipertermia, pragnienie, objawy grypopodobne*, ospałość, ziębnięcie obwodowych części ciała, uczucie upojenia alkoholowego, uczucie niepokoju                                        | Obrzęk twarzy                                |  |
| Badania diagnostyczne                       | Zmniejszenie masy ciała | Zwiększenie masy ciała*                                                       | Obecność kryształków w moczu, nieprawidłowy test chodzenia z układaniem stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych | Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi |  |
| Uwarunkowania społeczne                     |                         |                                                                               | trudności w uczeniu się                                                                                                                                                              |                                              |  |

\* zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość ich występowania została obliczona na podstawie danych z badań klinicznych lub zostało obliczone, jeśli zdarzenie nie wystąpiło w badaniach klinicznych.

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

#### Dzieci i młodzież

Działania niepożądane zgłaszane częściej u dzieci ( $\geq 2$ -krotnie) niż u osób dorosłych podczas badań z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo obejmują:

- zmniejszony apetyt
- zwiększony apetyt
- kwasicę hiperchloremiczną
- hipokalemię
- zaburzenia zachowania
- napady agresji
- apatię
- zaburzenia zasypiania
- myśli samobójcze
- zaburzenia koncentracji
- letarg
- zaburzenia rytmu okołodobowego

- niską jakość snu
- nasilone łzawienie
- bradykardię zatokową
- samopoczucie odbiegające od normy
- zaburzenia chodu.

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

- eozynofilię
- nadaktywność psychoruchową
- zawroty głowy
- wymioty
- hipertermię
- gorączkę
- 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 krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Zgłaszano przypadki przedawkowania topiramatu. Do opisanych objawów przedmiotowych i podmiotowych należały: drgawki, senność, zaburzenia mowy, nieostre widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia myślenia, letarg, zaburzenia koordynacji ruchowej, stupor, niedociśnienie, bóle brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresja. W większości przypadków nie miały one ciężkich następstw klinicznych, zgłaszano jednak zgony związane z zatruciem wielolekowym po przedawkowaniu kilku leków, w tym topiramatu. Przedawkowanie topiramatu może wywołać 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, leki przeciwmigrenowe.

kod ATC: N03 AX 11

### Mechanizm działania

Topiramát jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawioną grupą sulfaminianową. Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego i w profilaktyce migreny topiramatu nie jest znany. W elektrofizjologicznych i biochemicznych badaniach przeprowadzonych na hodowlach neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować przeciwpadaczkowe działanie topiramatu.

### Działanie farmakodynamiczne

Topiramát blokował w sposób zależny od czasu potencjały czynnościowe wielokrotnie wywoływane przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów, co sugeruje, że dochodzi do blokowania zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramát zwiększa częstość, z jaką kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) aktywował receptory GABA<sub>A</sub> i zwiększał zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramát nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.

Działanie to nie było blokowane przez flumazenil - antagonistę benzodiazepin. Ponadto topiramát nie wydłużał czasu otwarcia kanałów, co odróżnia go od barbituranów, które wywierają modyfikujący wpływ na receptory GABA<sub>A</sub>.

Ponieważ profil działania przeciwpadaczkowego topiramatu różni się znacznie od profilu działania przeciwpadaczkowego benzodiazepin, topiramát może działać na niewrażliwy na benzodiazepiny podtyp receptora GABA<sub>A</sub>.

Topiramát blokuje aktywność kwasu kainowego w stosunku do receptorów glutaminianergicznych typu kainowych i AMPA (alfa-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowych), nie wywierając widocznego wpływu na aktywność NMDA (N-metylo-D-asparaginianowych) w stosunku do receptora glutaminergicznego typu NMDA. To działanie topiramatu jest zależne od stężenia w zakresie 1  $\mu$ M do 200  $\mu$ M, a najmniejszą aktywność stwierdzano dla stężeń od 1  $\mu$ M do 10  $\mu$ M.

Dodatkowo topiramát hamuje niektóre izoenzymy anhidrazy węglanowej, lecz znacznie słabiej niż acetazolamid, znany inhibitor anhidrazy węglanowej. Ten efekt farmakologiczny nie wydaje się stanowić głównej składowej aktywności przeciwpadaczkowej topiramatu.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach na zwierzętach topiramát 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 napadach tonicznych i w napadach nieobecności u szczurów ze spontaniczną padaczką oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych, wywołanych u szczurów przez pobudzenie ciała migdałowatego lub przez ogólne niedotlenienie. Topiramát tylko nieznacznie blokuje drgawki kloniczne wywołane przez pentetrazol, antagonistę receptora GABA<sub>A</sub>.

Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że jednoczesne stosowania topiramatu i karbamazepiny lub fenobarbitalu powoduje synergistyczne działanie przeciwdrgawkowe, natomiast w skojarzeniu z fenytoiną stwierdzono działanie addytywne. W kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej nie stwierdzono korelacji między stężeniem topiramatu w osoczu a jego kliniczną skutecznością. Nie stwierdzono rozwoju tolerancji na topiramát u ludzi.

### Napady typu "absence"

Przeprowadzono dwa małe jednoramienne badania u dzieci w wieku 4-11 lat (CAPSS-326 i TOPAMAT-ABS-001). Jedno dotyczyło 5 dzieci a drugie 12 dzieci, zanim zostały wcześniej przerwane z powodu

braku odpowiedzi na leczenie. Zastosowane dawki wynosiły do około 12 mg/kg w badaniu TOPAMAT-ABS-001i nie więcej niż 9 mg/kg/dobę lub 400 mg/dobę w badaniu CAPSS-326. Badania te nie dostarczyły wystarczających dowodów do wyciągnięcia wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletki powlekane są biorównoważne.

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

Topiramat nie jest silnym induktorem enzymów metabolizujących leki, może być podawany niezależnie od posiłków i nie jest konieczne rutynowe monitorowanie stężenia topiramatu w osoczu. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano wyraźnej zależności między stężeniem topiramatu w osoczu, a skutecznością terapeutyczną i częstością działań niepożądanych.

### Wchłanianie

Topiramat jest szybko i dobrze wchłaniany. U zdrowych ochotników, po doustnym podaniu 100 mg topiramatu średnia wartość maksymalnego stężenia topiramatu w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosząca 1,5 µg/ml była osiągana w ciągu 2-3 godzin ( $T_{max}$ ).

Na podstawie pomiaru radioaktywności w moczu ustalono, że średni stopień wchłaniania po podaniu doustnym dawki 100 mg topiramatu znakowanego  $^{14}C$  wynosił co najmniej 81%. Nie wykazano znaczącego wpływu pokarmu na dostępność biologiczną topiramatu.

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 13 do 17%. Stwierdzono występowanie miejsc wiązania topiramatu o niewielkim powinowactwie na/w erytrocytach, które są wysycane, gdy stężenie topiramatu w osoczu jest większe niż 4 µg/ml. Objętość dystrybucji zmienia się w sposób odwrotny do dawki. Dla pojedynczej dawki w zakresie od 100 do 1200 mg średnia pozorna objętość dystrybucji wynosiła od 0,8 do 0,55 l/kg. Zaobserwowano, że objętość dystrybucji zależy od płci. Wartości tego parametru u kobiet jest o około 50% mniejsza niż u mężczyzn. Jest to związane z większą zawartością tkanki tłuszczowej u kobiet i nie ma następstw klinicznych.

### Metabolizm

U zdrowych ochotników topiramat nie jest intensywnie metabolizowany (ok. 20%). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki przeciwpadaczkowe o działaniu indukującym enzymy metabolizujące leki, topiramat jest metabolizowany do 50%. U ludzi zidentyfikowano i scharakteryzowano 6 metabolitów topiramatu wyizolowanych z osocza, moczu i kału. Metabolity te powstają w wyniku procesów hydroksylacji, hydrolizy i glukuronizacji. Każdy z metabolitów stanowi mniej niż 3% całkowitej dawki wydalonej po podaniu topiramatu znakowanego  $^{14}C$ . Przebadano dwa metabolity o strukturze zbliżonej do topiramatu i stwierdzono, że wykazują one słabe działanie przeciwpadaczkowe lub nie wykazują działania przeciwpadaczkowego.

### Eliminacja

U ludzi główną drogą eliminacji topiramatu w postaci niezmienionej i jego metabolitów są nerki (co najmniej 81% dawki). Około 66% topiramatu znakowanego  $^{14}C$  zostało wydalone w postaci niezmienionej z moczem w okresie 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. Badania wykazały reabsorpcję topiramatu w kanalikach nerkowych. Dane te potwierdzone zostały w badaniach na szczurach. Badania te

wykazały znaczące zwiększenie nerkowego klirensu topiramatu podczas jednoczesnego stosowania z probenecydem. Ogólnie, u ludzi, po podaniu doustnym osoczowy klirens topiramatu wynosi około 20 do 30 ml/min.

#### Liniowość/ nieliniowość

Międzyosobnicze różnice w stężeniu topiramatu w osoczu są niewielkie, dlatego też charakteryzuje się dobrze przewidywalnymi właściwościami farmakokinetycznymi. U zdrowych ochotników farmakokinetyka topiramatu ma przebieg liniowy, klirens osoczowy ma wartość stałą, a pole powierzchni pod krzywą obrazującą zmiany w stężeniu leku po pojedynczej dawce doustnej z przedziału od 100 do 400 mg zwiększa 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  $C_{max}$  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 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 100 mg i 400 mg dwa razy na dobę jednocześnie z fenytoiną lub karbamazepiną stwierdzono proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu.

#### Zaburzenie czynności nerek

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu zmniejsza się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{kr} \leq 70$  ml/min). W związku z tym u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy spodziewać się większego stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek wymagają więcej czasu do uzyskania stanu stacjonarnego dla każdej dawki. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się zastosowanie połowy zwykle stosowanej dawki początkowej i podtrzymującej.

Topiramat jest skutecznie usuwany z osocza podczas zabiegu hemodializy. Wydłużony czas trwania hemodializy może skutkować zmniejszeniem stężenia topiramatu poniżej stężenia wymaganego do utrzymania działania przeciwpadaczkowego. Może być konieczne podawanie dodatkowej dawki topiramatu, aby uniknąć szybkich spadków stężenia topiramatu w osoczu podczas hemodializy. Przy dostosowywaniu należy brać pod uwagę: 1) czas trwania dializy, 2) szybkość klirensu systemu dializacyjnego i 3) rzeczywisty klirens nerkowy topiramatu u pacjenta poddawanego dializie.

#### Zaburzenie czynności wątroby

Klirens osoczowy topiramatu zmniejsza się o około 26% u pacjentów ze średnimi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego topiramat należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Osoby w podeszłym wieku

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

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

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci, podobnie jak u osób dorosłych otrzymujących terapię uzupełniającą, jest liniowa, z klirensem 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 niż u dorosłych pacjentów. W konsekwencji, po tej samej dawce topiramatu w mg/kg mc. stężenie topiramatu w osoczu może być niższe u dzieci niż u 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 płodność, pomimo działania toksycznego obserwowanego u matek i ojców po podaniu niskich dawek 8 mg/kg mc./dobę, nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic szczurów nawet przy dawkach osiągających 100 mg/kg mc.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że u badanych gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki) topiramát działa teratogennie.

U myszy, topiramát podawany w dawce 500 mg/kg mc./dobę powodował zmniejszenie masy ciała płodu oraz hamował proces kostnienia szkieletu, przy jednoczesnym działaniu toksycznym na organizm matki. Całkowita liczba wad wrodzonych u płodu myszy uległa zwiększeniu we wszystkich grupach, którym podawano topiramát w dawkach: 20, 100 i 500 mg/kg mc./dobę.

U szczurów, zależne od dawki działanie toksyczne na organizm matki oraz feto- i embriotoksyczność (zmniejszoną masę ciała płodu i (lub) hamowanie procesu kostnienia szkieletu) obserwowano po podaniu dawek do 20 mg/kg mc./dobę, a działanie teratogenne (zniekształcenia kończyn i palców) po zastosowaniu dawek 400 mg/kg mc./dobę lub większych. U królików, zależne od dawki toksyczne działanie leku na matkę obserwowano po dawkach mniejszych niż 10 mg/kg mc./dobę, feto- i embriotoksyczność (zwiększoną umieralność) obserwowano po dawkach mniejszych niż 35 mg/kg mc./dobę, a działanie teratogenne (zniekształcenia żeber i kręgów) po dawkach 120 mg/kg mc./dobę.

Działanie teratogenne obserwowane u szczurów i królików było podobne do tego, jakie obserwowano w związku ze zastosowaniem inhibitorów anhidrazy węglanowej, które nie powodowały wad rozwojowych u ludzi. O wpływie topiramatu na wzrost świadczyła również niższa waga urodzeniowa oraz niższa urodzeniowa masa ciała i masa w okresie oseskowym u potomstwa samic otrzymujących lek w dawce 20 lub 100 mg/kg mc./dobę w okresie ciąży i karmienia. U szczurów topiramát przenika przez barierę łożyskową.

U młodych szczurów topiramát podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg mc./dobę w okresie rozwoju odpowiadającym okresowi niemowlęcemu, dzieciństwu i okresowi dojrzewania, wywoływał działania toksyczne podobne do tych, jakie obserwowano u dorosłych osobników (zmniejszenie przyjmowania pokarmów skojarzone ze spowolnieniem zwiększania masy ciała, przerost centralnej części zrazików wątrobowych). Nie stwierdzono istotnego wpływu leku na wzrost kości długich (kość piszczelowa), gęstość mineralną kości (kość udowa), przedwczesne odstawienie od piersi oraz rozwój reprodukcyjny, rozwój neurologiczny (w oparciu o ocenę pamięci i uczenia się), parzenie się, płodność oraz parametry histerotomii.

W badaniach nad mutagennością przeprowadzonych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* topiramát nie wykazywał działania genotoksycznego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krospowidon

Powidon  
Magnezu stearynian  
Wosk Carnauba

*Otoczka:*

*Opadry Orange 02H23314:*

Hypromeloza 5 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Glikol propylenowy

Żółcień pomarańczowa FCF, lak (E 110)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Pojemnik z HDPE: 3 lata

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium: 3 lata

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

Pojemnik z HDPE: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 28 lub 60 tabletek powlekanych.

Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

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

12895

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

12.12.2007

05.09.2012

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

15.02.2024