**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tomalex, 100 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg topiramatu.

Substancje pomocnicze:
Każda tabletka zawiera 0,05 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane
Pomarańczowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane

## 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 Lennoxa-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

Zalecenia ogólne

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

Tomalex jest dostępny w postaci tabletek powlekanych.
Tabletek powlekanych nie należy dzielić.

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

karbamazepiny, może powodować konieczność dostosowania dawki produktu Tomalex.

Tomalex można podawać niezależnie od posiłków.
U pacjentów z atakami padaczki lub bez w wywiadzie leki przeciwdrgawkowe, w tym topiramat, należy odstawiać stopniowo, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia, bądź zwiększenia częstości napadów padaczki. W badaniach klinicznych dawki dobowe były zmniejszane w tygodniowych odstępach 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 topiramat odstawiano stopniowo przez okres 2-8 tygodni.

Monoterapia padaczki

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

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

*Dorośli*

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

Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dorosłych wynosi od 100 mg na dobę do 200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobowa 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 dobowa produktu wynosi od 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 dobowa produktu Tomalex (topiramat) w terapii uzupełniającej wynosi około 5 do 9 mg/kg masy ciała na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg (lub mniej – w zakresie od 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę) podawanych na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych o 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę (podając produkt w dwóch dawkach podzielonych), aby uzyskać optymalną odpowiedź kliniczną na leczenie. Przebadano również stosowanie produktu w dawkach dziennych do 30 mg/kg masy ciała na dobę i stwierdzono, że były one na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów.

Migrena

*Dorośli*

Zalecana całkowita dawka dobowa 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.

*Dzieci i młodzież*

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

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Tomalex w szczególnych grupach pacjentów.

*Zaburzenia czynności nerek*

Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 60$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. W związku z tym, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stadium końcowym topiramat jest usuwany z osocza podczas hemodializy, w dniu przeprowadzania dializ powinna zostać podana dodatkowa dawka produktu Tomalex, w przybliżeniu równa połowie dawki dobowej. Dodatkową dawkę leku należy podać (w dawkach podzielonych) na początku i po ukończeniu procedury hemodializy. Wielkość dawki dodatkowej może być różna, w zależności od zastosowanego urządzenia do hemodializy.

*Zaburzenia czynności wątroby*

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

*Pacjenci w podeszłym wieku*

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

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zapobieganie migrenie u kobiet w ciąży oraz kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych.

## 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 w celu uzyskania dalszych informacji).

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

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

<u>Zaburzenia nastroju/depresja</u>

Podczas stosowania topiramatu obserwowano częstsze występowanie zaburzeń nastroju i depresji.

<u>Próby samobójcze/myśli samobójcze</u>

W niektórych wskazaniach do stosowania leków przeciwpadaczkowych odnotowano u pacjentów występowanie myśli lub zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych z kontrolą placebo pokazała niewielkie zwiększenie ryzyka zachowań i myśli samobójczych. W tym

przypadku mechanizm zwiększenia ryzyka nie jest znany, a na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć związku między zwiększeniem ryzyka a stosowaniem topiramatu.

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

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

Kamica nerkowa

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

U pacjentów przyjmujących topiramat 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 można stwierdzić: krótkowzroczność, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienie) oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Rozszerzenie źrenicy może występować lub nie. Zespołowi może towarzyszyć wysięk nadrzęskowy (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 całkowitą utratę wzroku.
Należy określić, czy pacjenci z przebytymi zaburzeniami oka mogą być leczeni topiramatem.

Kwasica metaboliczna

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

Przewlekła kwasica metaboliczna zwiększa ryzyko powstawania kamieni nerkowych i potencjalnie może prowadzić do osteopenii.

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowolnić tempo wzrostu. Wpływ topiramatu na wzrost i rozwój kośćca nie został w sposób systematyczny zbadany w populacji dziecięcej ani u dorosłych.

Zależnie od współistniejących stanów predysponujących, podczas leczenia topiramatem zaleca się właściwą ocenę obejmującą oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy. Jeśli dojdzie do wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej, lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie terapii topiramatem (poprzedzone stopniowym redukowaniem dawek).

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

Uzupełnianie substancji odżywczych

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

Nietolerancja laktozy

Tomalex zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Żółcień pomarańczowa (E110)
Tomalex 100 mg tabletki powlekane zawiera żółcień pomarańczową (E110). Żółcień pomarańczowa (E110) może wywoływać reakcje alergiczne.

## 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Tomalex na inne leki przeciwpadaczkowe

Tomalex włączony do terapii jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenobarbitalem, prymidonem) nie wpływa na stężenia tych leków w osoczu w stanie stacjonarnym. Wyjątek rzadko stanowią pacjenci, u których dodanie produktu Tomalex do leczenia fenytoiną mogło sporadycznie spowodować zwiększenie

stężenia fenytoiny w osoczu. Możliwe, że spowodowane jest to hamowaniem aktywności swoistej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). Z tego powodu, u pacjentów leczonych fenytoiną, u których występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy toksyczności, zaleca się monitorowanie jej stężenia.

Badania nad interakcjami farmakokinetycznymi u pacjentów z padaczką wykazały, że dodanie topiramatu do leczenia lamotryginą nie wpływa na stężenia lamotryginy w stanie stacjonarnym w osoczu, po dawkach topiramatu od 100 do 400 mg na dobę. Ponadto, nie stwierdzono zmian stężenia topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu podczas odstawiania lamotryginy lub po jej odstawieniu (średnia dawka 327 mg na na dobę).

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

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na produkt Tomalex

Fenytoina i karbamazepina powodują zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu. Jednoczesne podawanie, a także odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny u pacjentów leczonych produktem Tomalex może powodować konieczność dostosowywania dawki topiramatu. Dostosowywanie dawki należy prowadzić stopniowo w zależności od efektu klinicznego. Jednoczesne podawanie lub odstawienie kwasu walproinowego nie powoduje klinicznie istotnych zmian stężenia topiramatu w osoczu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Tomalex.
Wyniki tych interakcji zestawiono w poniższej tabeli:

| LPP stosowane razem z topiramatem | Stężenie LPP w osoczu | Stężenie produktu Tomalex w osoczu |
|---|---|---|
| Fenytoina | ↔** | ↓ |
| Karbamazepina | ↔ | ↓ |
| Kwas walproinowy | ↔ | ↔ |
| Lamotrygina | ↔ | ↔ |
| Fenobarbital | ↔ | NB |
| Prymidon | ↔ | NB |

| | | |
|---|---|---|
| ↔ | = | brak wpływu (zmiana ≤15%) |
| ** | = | zwiększenie stężenia w osoczu |
| ↓ | = | zmniejszenie stężenia w osoczu |
| NB | = | nie badano |
| LPP | = | lek przeciwpadaczkowy |

Interakcje z innymi lekami

*Digoksyna*

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

*Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy*

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

*Dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum).*

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

*Doustne środki antykoncepcyjne*

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

*Lit*

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

*Rysperydon*

Badania interakcji leków prowadzone z zastosowaniem dawki jednorazowej u zdrowych ochotników i dawek wielokrotnych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wykazały podobne wyniki. Podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w zwiększanych dawkach, wynoszących 100, 250 i 400 mg na dobę stwierdzono zmniejszenie układowej ekspozycji (zmniejszenie wartości AUC w stanie stacjonarnym o 16% i 33%, odpowiednio po dawkach 250 i 400 mg na dobę) na rysperydon (podawany w dawkach wynoszących od 1 do 6 mg na dobę). Jednakże różnice w wartości AUC dla całej cząsteczki aktywnej między leczeniem samym rysperydonem oraz leczeniem

skojarzonym z topiramatem nie były istotne statystycznie. Obserwowano minimalne zmiany farmakokinetyki całej aktywnej frakcji (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon) i brak zmian farmakokinetyki samego 9-hydroksyrysperydonu. Nie stwierdzono istotnych zmian układowej ekspozycji na całą aktywną frakcję czy na topiramat. Po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem (1 do 6 mg/dobę) znacznie częściej zgłaszano działania niepożądane niż przed włączeniem topiramatu (250 do 400 mg na dobę) odpowiednio 90% i 54%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem były: senność (27% i 12%), zaburzenia czucia (22% i 0%) oraz nudności (odpowiednio 18% i 9%).

*Hydrochlorotiazyd (HCTZ)*

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

*Metformina*

W badaniu interakcji leków, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne metforminy i topiramatu w osoczu, gdy leki te podawane były oddzielnie oraz gdy metforminę i topiramat podawano jednocześnie. Wyniki tego badania wskazały, że średnie maksymalne stężenie (Cmax) oraz średnie wartości pola pod krzywą zależności stężenia metforminy w osoczu od czasu (AUC0-12h), dla metforminy zwiększyły się odpowiednio o 18% i 25%, podczas gdy klirens leku zmniejszył się o 20%, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem. Topiramat nie wpływał na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego (tmax) metforminy. Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne.
Po doustnym podaniu topiramatu, gdy podawany jest on jednocześnie z metforminą, jego klirens ulega zmniejszeniu. Nie jest znany zakres zmian klirensu topiramatu. Kliniczne znaczenie wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu jest niejasne.
Należy zwrócić szczególną uwagę na właściwe monitorowanie parametrów przebiegu cukrzycy, u pacjentów leczonych metforminą, gdy produkt Tomalex jest dodawany lub wycofywany z terapii.

*Pioglitazon*

W badaniu interakcji leków u zdrowych ochotników oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne topiramatu i pioglitazonu, gdy leki te podawane były oddzielnie oraz gdy topiramat i pioglitazon podawano jednocześnie. Zaobserwowano zmniejszenie o 15% pola pod krzywą AUCτ,SS dla pioglitazonu i brak zmian wartości Cmax,SS. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie o 13% i 16% odpowiednio wartości Cmax,SS i AUCτ,SS w odniesieniu do aktywnego hydroksymetabolitu, jak również zmniejszenie o 60% wartości Cmax,SS i AUCτ,SS w odniesieniu do aktywnego ketometabolitu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.
Jeżeli produkt Tomalex jest dołączany do leczenia pioglitazonem lub pioglitazon jest dodawany do leczenia produktem Tomalex, należy zachować szczególną ostrożność podczas rutynowego monitorowania pacjentów, w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

*Gliburyd*

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano farmakokinetykę gliburydu w stanie stacjonarnym (5 mg na dobę) podawanego w monoterapii i jednocześnie z topiramatem (150 mg na dobę). Podczas podawania topiramatu stwierdzono zmniejszenie wartości AUC24 gliburydu o 25%. Układowa ekspozycja na aktywne metabolity, 4-*trans*-hydroksygliburyd (M1) i 3-*cis*-hydroksygliburyd (M2), także uległa zmniejszeniu – odpowiednio o 13% i 15%. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym nie była zmieniona podczas jednoczesnego podawania gliburydu.

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

Inne rodzaje interakcji

*Środki predysponujące do wystąpienia kamicy nerkowej*

Produkt Tomalex stosowany jednocześnie z innymi środkami mogącymi wywołać kamicę nerkową może zwiększać ryzyko jej wystąpienia. Podczas stosowania produktu Tomalex 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 podmiotowych i przedmiotowych powodowało przerwanie stosowania jednego z leków. To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznych. Nie ustalono związku zwiększenia stężenia amoniaku we krwi z monoterapią topiramatem lub leczeniem skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Dodatkowe badania na temat farmakokinetycznych interakcji leku

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

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

| **Lek stosowany z topiramtem** | **Stężenie leku stosowanego z topiramtem [a]** | **Stężenie topiramatu[a]** |
|---|---|---|
| Amitryptylina | ↔ 20% zwiększenie wartości $C_{max}$ i AUC dla metabolitu nortryptyliny | NB |
| Dihydroergotamina (p.o. i s.c.) | ↔ | ↔ |

| | | |
|---|---|---|
| Haloperydol | ↔ 31% zwiększenie wartości AUC dla zmniejszonej ilości metabolitu | NB |
| Propranolol | ↔ 17% zwiększenie wartości $C_{max}$ dla 4–OH–propranololu (topiramat 50 mg co 12 godzin) | 9% i 16% zwiększenie wartości $C_{max}$, 9% i 17% zwiększenie wartości AUC (propranolol 40 i 80 mg odpowiednio co 12 godzin) |
| Sumatryptan (p.o. i s.c.) | ↔ | NB |
| Pizotifen | ↔ | ↔ |
| Diltiazem | 25% zmniejszenie wartości AUC dla diltiazemu i 18% obniżenie wartości dla DEA oraz ↔ dla DEM* | 20% zwiększenie wartości AUC |
| Wenlafaksyna | ↔ | ↔ |
| Flunaryzyna | 16% zwiększenie wartości AUC (topiramat 50 mg co 12 godzin) [b] | ↔ |

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

## 4.6 Ciąża i laktacja

Topiramat wykazywał działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików. U szczurów topiramat przenika przez barierę łożyskową.

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań produktu Tomalex u kobiet w ciąży.

Dane pochodzące z rejestru ciąż wskazują, że może istnieć związek między stosowaniem produktu Tomalex w czasie ciąży, a występowaniem wrodzonych wad rozwojowych (np. wady twarzoczaszki, takie jak rozszczep wargi/podniebienia, spodziectwo i anomalie dotyczące różnych części ciała). Odnotowano takie przypadki zarówno po zastosowaniu topiramatu w monoterapii, jak i w politerapii. Doniesienia te należy ostrożnie interpretować, gdyż potrzeba więcej danych, aby wykazać zwiększone ryzyko wad wrodzonych.

Dodatkowo dane z rejestrów i wyniki innych badań sugerują zwiększone ryzyko wystąpienia działania teratogennego leków przeciwpadaczkowych stosowanych w terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią.

Zaleca się, by kobiety w wieku rozrodczym stosowały odpowiednią antykoncepcję.

Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie topiramatu z mlekiem. Nie oceniano przenikania topiramatu do mleka kobiecego w badaniach kontrolowanych. Ograniczone obserwacje u pacjentek wskazują, że topiramat znacznym stopniu przenika do mleka.
Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka, należy podjąć decyzję, czy zaniechać karmienia piersią, czy przerwać terapię topiramatem lub z niej zrezygnować, mając na uwadze korzyści dla matki wynikające z przyjmowania produktu leczniczego (punkt 4.4).

**Wskazanie w leczeniu padaczki**

Topiramat należy zalecać do stosowania w czasie ciąży po przekazaniu pacjentce pełnej informacji o znanym ryzyku wystąpienia niekontrolowanych napadów padaczkowych oraz potencjalnym zagrożeniu dla płodu wynikającym ze stosowania produktu leczniczego.

**Wskazanie w zapobieganiu migrenie**

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

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

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

## 4.8 Działania niepożądane

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

| | |
|---|---|
| Bardzo często | (≥1/10) |
| Często | (≥1/100 do <1/10) |
| Niezbyt często | (≥1/1 000 do <1/100) |
| Rzadko | (≥1/10 000 do <1/1 000) |
| Nieznana | (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |

Najczęstsze działania niepożądane (o częstości występowania >5% i większej od obserwowanej w badaniach z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo dla topiramatu stosowanego w co najmniej

jednym wskazaniu) są następujące: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, spowolnienie czynności psychicznych, depresja, zaburzenia ekspresji werbalnej, bezsenność, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia mowy i smaku, przeczulica, letarg, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenia, podwójne widzenie, nieostre widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, rozdrażnienie i zmiejszenie masy ciała.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane zgłaszane częściej u dzieci (≥2-krotnie) niż u osób dorosłych, podczas badań z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, obejmują: zmniejszony apetyt, zwiększony apetyt, kwasicę hiperchloremiczną, hipokaliemię, zaburzenia zachowania, napady agresji, apatię, problemy z zaśnięciem, myśli samobójcze, zaburzenia koncentracji, letarg, zaburzenia rytmu okołodobowego, sen niskiej jakości, nasilone łzawienie, bradykardię zatokową, nieprawidłowe odczucia i zaburzenia chodu.

Działania niepożądane, które odnotowano tylko u dzieci podczas badań z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo obejmują: eozynofilię, nadaktywność psychoruchową, zawroty głowy, wymioty, hipertermię, gorączkę i trudności w nauce.

**Tabela 1:** Działania Niepożądane Topiramatu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
|---|---|---|---|---|---|
| Badania diagnostyczne | Zmniejszenie masy ciała | Zwiększenie masy ciała* | Obecne kryształki w moczu, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek | Zmniejszenie stężenia wodorowęglanu sodu we krwi | |
| Zaburzenia serca | | | Bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatania | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Niedokrwistość | Leukopenia, małopłytkowość, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia, | Neutropenia* | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Parestezje, senność, zawroty głowy, | Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia kognitywne, upośledzenie umysłowe, zaburzenia funkcji psychomotoryczych, drgawki, zaburzenia | Zmniejszony poziom świadomości, drgawki typu grand mal, uszkodzenie pola widzenia, zespół napadów częściowych, zaburzenia mowy, nadaktywność | Apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, brak reakcji na bodźce | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | koordynacji ruchowej, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, uspokojenie | psychomotoryczna, omdlenia, zaburzenia czucia, nadmierna produkcja śliny, nadmierna senność, afazja, powtarzanie, hipokinezja, dyskinezja, posturalne zawroty głowy, niska jakość snu, uczucie pieczenia, utrata czucia, węch opaczny, zespół móżdżkowy, dysestezja, upośledzenie smaku, stupor, niezdarność, aura migrenowa, brak smaku, dysgrafia, dysfazja, neuropatia obwodowa, stany przedomdleniowe, dystonia, mrowienie | | |
| Zaburzenia oka | | Nieostre widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia | Zmniejszona ostrość widzenia, mroczki, krótkowzroczność*, nieprawidłowe odczucia w oku*, suchość oka, światłowstręt, kurcz powiek, wzmożone łzawienie, błyski, rozszerzenie źrenic, starczowzroczność | Ślepota jednostronna, ślepota przemijająca, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, obrzęk powiek*, ślepota zmierzchowa, niedowidzenie | Jaskra z zamknięty kątem przesączania*, zwyrodnienie plamki żółtej*, zaburzenia ruchu gałek ocznych *, |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha, | Głuchota, głuchota jednostronna, głuchota neurosensoryczna, poczucie dyskomfortu w uchu, uszkodzenie słuchu | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błon śluzowych nosa, | Duszność wysiłkowa, nadmierne wydzielanie z zatok przynosowych, | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | wodnisty wyciek z nosa | dysfonia | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności, biegunka | Wymioty, zaparcia, bolesność w nadbrzuszu, niestrawność, ból brzucha, uczucie suchości w jamie ustnej, uczucie dyskomfortu w żołądku, parestezje w okolicy ust, zapalenie błony śluzowej żołądka, dyskomfort brzuszny | Zapalenie trzustki, wzdęcia, choroba refluksowa, ból w dolnej części brzucha, niedoczulica okolicy ust, krwawienia z dziąseł, wzdęcie brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu, tkliwość w obrębie brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, ból w jamie ustnej, nieprzyjemny zapach z ust, ból języka | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Kamica nerkowa, częstomocz, dyzuria | Kamienie w drogach moczowych, nietrzymanie moczu, krwinkomocz, nagłe uczucie parcia na pęcherz, kolka nerkowa, ból nerki | Kamienie moczowodowe, nerkowa kwasica cewkowa* | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Łysienie, wysypka, świąd | Brak potu, niedoczulica twarzy, pokrzywka, rumień, świąd uogólniony, wysypka plamkowa, przebarwienia skóry, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy | Zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*, patologiczny odór skórny, obrzęk wokół oczu*, lokalna pokrzywka | Toksyczna nekroliza naskórka * |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Artralgia, skurcze mięśni, bóle mięśni, drżenia mięśniowe, słabość mięśniowa, ból struktur mięśniowoszkieleto-wych klatki piersiowej | Obrzęk stawów*, sztywność mięśniowoszkieleto-wa, ból w boku, zmeczenie mięśni | Uczucie dyskomfortu w kończynach * | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Jadłowstęt, zmiejszenie apetytu | Kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, | Kwasica hiperchloremiczna | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | polidypsia | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zapalenie nosogardła* | | | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna zaczerwienienie, uderzenia gorąca | Zespół Raynauda | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie | Gorączka, astenia, drażliwość, zaburzenia chodu, złe samopoczucie, apatia | Hipertermia, nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne*, spowolnienie, peryferyjne uczucie chłodu, uczucie upojenia, uczucie niepokoju | Obrzęk twarzy, kalcynoza | |
| Uwarunkowania społeczne | | | Trudności w uczeniu się | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość | | | Obrzęk alergiczny *, obrzęk spojówek * |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | Zaburzenia erekcji, dysfunkcja seksualna | | |
| Zaburzenia psychiczne | Depresja | Spowolnienie procesów myślowych, bezsenność, zaburzenie ekspresji mowy, lęk, stan splątania, dezorientacja, agresja, nagłe zmieniony nastrój, podniecenie, chwiejny nastrój, nastrój depresyjny, gniew, nieprawidłowe zachowanie | Myśli samobójcze, próby samobójcze, omamy, zaburzenia psychotyczne, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, apatia, brak spontanicznej mowy, zaburzenia snu, chwiejność afektu, obniżenie libido, niepokój ruchowy, płacz, zacinanie się w mowie, euforyczny nastrój, paranoja, perseweracja, lęk napadowy, płaczliwość, | Mania, anorgazmia, zaburzenia lękowe, zaburzenia w pobudzeniu seksualnym, poczucie braku nadziei/rozpaczy*, zaburzenia orgazmu, hipomania, obniżenie doznań z osiągnięcia orgazmu | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | trudności z czytaniem, bezsenność początkowa, płaski afekt, nieprawidłowe myślenie, utrata libido, obojętność, bezsenność środkowa, rozproszenie, wczesne budzenie się rano, ataki lęku, podwyższony nastrój | | |

* zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu . Częstość ich występowania obliczono na podstawie danych z badania klinicznego.

### 4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

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

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

Leczenie

W razie ostrego przedawkowania topiramatu, kiedy lek został połknięty niedawno, należy natychmiast przeprowadzić płukanie żołądka lub wywołać wymioty. W badaniach *in vitro* dowiedziono, iż węgiel aktywowany adsorbuje topiramat. Leczenie powinno być w odpowiedni sposób wspomagane, a pacjent dobrze nawodniony. Wykazano, iż hemodializa jest skutecznym środkiem eliminacji topiramatu z organizmu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Potencjały czynnościowe wielokrotnie wywoływane przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramat w sposób czasowo zależny, sugerując blokowanie zależnych od

napięcia kanałów sodowych. Topiramat zwiększa częstość z jaką kwas γ-amino masłowy (GABA) aktywuje receptory $GABA_A$ i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramat nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.

Działanie to nie było blokowane przez flumazenil - antagonistę benzodiazepin. Ponadto topiramat nie wydłużał czasu otwarcia kanałów, co odróżnia topiramat od barbituranów, które modulują receptory $GABA_A$.

Ponieważ profil działania przeciwpadaczkowego topiramatu różni się znacznie od działania benzodiazepin, topiramat może modulować czynność niewrażliwego na benzodiazepiny podtypu receptora GABAA. Topiramat antagonizuje działanie kwasu kainowego w zakresie pobudzania działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwas kainowy/ kwas α-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego (AMPA) bez widocznego wpływu na aktywność N-metylo-Dasparaginianu (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramatu było zależne od stężenia w zakresie od 1 μM do 200 μM, a minimalną aktywność stwierdzano dla stężeń od 1 μM do 10 μM.

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetyka

Tabletki powlekane i kapsułki twarde zawierające topiramat są biorównoważne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤60 ml/min). Ponadto, klirens osoczowy topiramatu zmniejsza się także u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek. W rezultacie, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniu określonej dawki topiramatu jego stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym może być większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Topiramat jest skutecznie usuwany z osocza

podczas hemodializy.

Klirens osoczowy topiramatu jest zmniejszony u pacjentów ze średnimi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci w wieku do 12 lat

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Topiramat podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas całego okresu rozwoju (okres niemowlęcy, dzieciństwo, wiek dojrzewania), wywoływał u dorastających szczurów podobne działanie toksyczne, jak u dorosłych osobników (zmniejszone przyjmowanie pokarmów skojarzone z zahamowaniem zwiększenia masy ciała, hipertrofia centralnej części zrazików wątrobowych). Nie wykazano istotnego wpływu leku na wzrost kości długich (goleń), na gęstość

mineralną kości udowej, przedwczesne odstawienie od piersi oraz rozwój reprodukcyjny, zmiany neurologiczne (włącznie z wpływem na zdolności poznawcze, pamięć i koncentrację), krycie, płodność oraz parametry histerotomii.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Rdzeń tabletki:*
Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kerboksymetyloskrobia sodowa sodu (typ A)
Skrobia żelowana L.M
Krospowidon
Powidon
Magnezu stearynian
Wosk Carnauba

*Skład otoczki:*
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Żółcień pomarańczowa (E110)
Talk

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

| | |
|---|---|
| Pojemnik wielodawkowy z HDPE: | 3 lata |
| Blister PVC/PE/PVDC/Al: | 3 lata |

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

| | |
|---|---|
| Pojemnik wielodawkowy z HDPE: | Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego. |
| Blister z folii PVC/PE/PVDC/Al: | Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego |

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik wielodawkowy z HDPE zawierający środek pochłaniający wilgoć:
opakowanie zawiera 60 tabletek

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Al:
opakowanie zawiera 28 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

Galex, d.d.
Tišinska ulica 29g
9000 Murska Sobota
Słowenia

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

Pozwolenie nr 15504

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

29.04.2009 r.

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