

## Sažetak opisa svojstava lijeka

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

### 1. NAZIV LIJEKA

Topamax 25 mg filmom obložene tablete  
Topamax 50 mg filmom obložene tablete  
Topamax 100 mg filmom obložene tablete  
Topamax 200 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Topamax 25 mg filmom obložena tableta sadržava 25 mg topiramata.  
Jedna Topamax 50 mg filmom obložena tableta sadržava 50 mg topiramata.  
Jedna Topamax 100 mg filmom obložena tableta sadržava 100 mg topiramata.  
Jedna Topamax 200 mg filmom obložena tableta sadržava 200 mg topiramata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat

Jedna tableta od 25 mg sadrži 30,85 mg laktoza hidrata,  
Jedna tableta od 50 mg sadrži 61,70 mg laktoza hidrata,  
Jedna tableta od 100 mg sadrži 123,40 mg laktoza hidrata,  
Jedna tableta od 200 mg sadrži 43,50 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Topamax 25mg filmom obložene tablete su bijele okrugle s oznakom „TOP“ na jednoj strani i „25“ na drugoj strani.

Topamax 50 mg filmom obložene tablete su svijetlo žute okrugle s oznakom „TOP“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

Topamax 100 mg filmom obložene tablete su žute okrugle s oznakom „TOP“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Topamax 200 mg filmom obložene tablete su roze okrugle s oznakom „TOP“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Topamax je kao monoterapija indiciran kod odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarno generaliziranih napadaja te kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

Topamax je indiciran kao dodatni lijek u liječenju djece od 2 godine i starije, adolescenata i odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije te kod primarno

generaliziranih toničko-kloničkih napadaja i za liječenje napadaja vezanih uz Lennox-Gastaut sindrom.

Topamax je indiciran kod odraslih bolesnika u prevenciji migrenskih glavobolja nakon pažljive procjene mogućih drugih načina liječenja. Topiramata nije namijenjen za akutno liječenje.

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### Doziranje

Preporučuje se liječenje započeti niskim dozama nakon čega slijedi titracija do postizanja učinkovite doze. Doza i titracija moraju se temeljiti na kliničkom odgovoru.

Kako bi se postigla optimalna doza Topamaxa, nije potrebno određivati koncentraciju lijeka u plazmi. U rijetkim slučajevima, dodatak topiramata fenitoinu može zahtijevati prilagodbu doze fenitoina kako bi se postigao optimalni klinički ishod. Dodavanje ili ukidanje fenitoina i karbamazepina, kao dodatnog liječenja uz Topamax, može zahtijevati prilagodbu doze Topamaxa.

Kod bolesnika s ili bez epilepsije ili napadaja u povijesti bolesti, antiepileptici, uključujući i topiramata, se moraju postupno ukidati kako bi se smanjio potencijal za napadaje ili povećanje učestalosti napadaja. U kliničkim ispitivanjima, dnevna doza bila je smanjivana u tjednim intervalima za 50-100 mg kod odraslih bolesnika s epilepsijom te za 25-50 mg kod odraslih bolesnika koji su primali topiramata u dozi do 100 mg/dnevno za prevenciju migrene. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, doza topiramata je postupno smanjivana tijekom perioda od 2-8 tjedana.

### Monoterapija epilepsije

#### *Općenito*

Prilikom ukidanja konkomitantnih antiepileptika kako bi se postigla monoterapija Topamaxom, potrebno je razmotriti moguće učinke na kontrolu napadaja. Osim u slučaju kada je iz sigurnosnih razloga potrebno naglo ukidanje nekog konkomitantnog antiepileptičkog lijeka, preporučuje se postupno smanjivanje doze konkomitantnog antiepileptika i to za jednu trećinu doze svaka 2 tjedna.

Kada se ukidaju lijekovi koji su induktori enzima, razina topiramata će porasti. Smanjenje doze topiramata može biti potrebno ako je klinički indicirano.

#### *Odrasli*

Doza i titracija moraju se temeljiti na kliničkom odgovoru. Titraciju je potrebno započeti s 25 mg navečer tijekom 1 tjedna. Nakon toga, u razmacima od jednog ili dva tjedna, doza se mora povećavati za 25-50 mg/dnevno, primijenjeno u dvije podijeljene doze. Ukoliko ovakva titracija doze nije podnošljiva za bolesnika, povećanja doze mogu biti manja ili razmak između dva povećanja doze duži.

Preporučena početna ciljna doza topiramata kao monoterapije kod odraslih je 100 mg/dnevno do 200 mg/dnevno primijenjeno u dvije podijeljene doze. Maksimalna preporučena dnevna doza je 500 mg/dnevno primijenjeno u dvije podijeljene doze. Neki bolesnici s refraktornim oblicima epilepsije podnosili su monoterapiju topiramata u dozi od 1000 mg/dnevno. Ove preporuke za doziranje odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije, u odsutnosti podležeće bolesti bubrega.

#### *Pedijatrijska populacija (djeca starija od 6 godina)*

Doze i titracija moraju se temeljiti na kliničkom odgovoru. Liječenje djece starije od 6 godina, potrebno je započeti s 0.5 do 1 mg/kg tjelesne težine navečer kroz prvi tjedan. Nakon toga, doza se mora povećavati u razmacima od jednog ili dva tjedna, za 0.5 do 1 mg/kg/dnevno, primijenjeno u dvije podijeljene doze. Ukoliko dijete ne može podnijeti ovakav način titracije, povećanja doze mogu biti manja ili razmak između dva povećanja doze duži.

Preporučena početna ciljna doza topiramata kao monoterapije kod djece starije od 6 godina je 100 mg/dnevno ovisno o kliničkom odgovoru (što je oko 2mg/kg/dnevno za djecu u dobi od 6 do 16 godina).

Dotatna terapija epilepsije (parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarnih generaliziranih napadaja, primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja ili napadaja vezanih uz Lennox-Gastaut ov sindrom).

#### *Odrasli*

Liječenje je potrebno započeti s 25-50 mg navečer tijekom jednog tjedna. Zabilježeno je korištenje i nižih početnih doza, ali to nije bilo sistematski proučeno. Nakon toga, u razmacima od jednog ili dva tjedna, dozu je potrebno povećavati za 25-50 mg/dan, primijenjeno u dvije podijeljene doze. Kod nekih bolesnika može se postići djelotvornost davanjem lijeka jednom dnevno.

U kliničkim ispitivanjima kao dodatna terapija, minimalna učinkovita doza bila je 200 mg dnevno. Uobičajena dnevna doza je 200-400 mg podijeljeno u dvije doze.

Ove preporuke za doziranje odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije, u odsutnosti podležeće bolesti bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija (djeca od 2 godine i starija)*

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata kao dodatnog lijeka, je oko 5-9 mg/kg/dnevno, podijeljeno u dvije doze. Titraciju je potrebno započeti s 25 mg (ili manje, temeljeno na rasponu doze od 1-3 mg/kg/dnevno) navečer kroz prvi tjedan. Dozu se mora povećavati u razmacima od jednog ili dva tjedna, za 1-3 mg/kg/ dnevno (podijeljeno u dvije doze), da bi se postigao optimalni klinički odgovor.

Ispitivane su dnevne doze do 30 mg/kg/dnevno i općenito su se dobro podnosile.

#### Migrena

##### *Odrasli*

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata za prevenciju migrene je 100 mg na dan, podijeljeno u dvije doze. Dozu je potrebno titrirati počevši od 25 mg navečer tijekom prvog tjedna, nakon čega se doza povećava postupno po 25 mg/dan, u razmacima od jednog tjedna. Ukoliko ovakva titracija nije podnošljiva za bolesnika, moguće je razmak između dva povećanja doze produljiti.

Kod nekih bolesnika i ukupna dnevna doza od 50 mg/dan može biti dovoljna za zadovoljavajuće rezultate liječenja. Bolesnici su dobivali ukupnu dnevnu dozu do 200 mg/dnevno. Ova doza može nekim bolesnicima biti od koristi, međutim preporučuje se oprez obzirom na povećanu incidenciju nuspojava.

##### *Pedijatrijska populacija*

Primjena topiramata u prevenciji migrene kod djece se ne preporučuje s obzirom da nedostaju podaci o sigurnosti i djelotvornosti.

#### Općenite preporuke doziranja za Topamax kod posebnih populacija bolesnika

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ( $CL_{CR}$  R 70mL/min) topiramat je potrebno davati s oprezom, jer je klirens topiramata iz plazme i bubrega smanjen. Osobama s poznatim oštećenjem funkcije bubrega može biti potrebno dulje vrijeme za postizanje stanja dinamičke ravnoteže kod svake doze. Preporučuje se pola uobičajene početne doze i doze održavanja. (vidjeti dio 5.2).

Kod bolesnika koji boluju od završnog stadija zatajenja bubrega, obzirom da se topiramat uklanja iz plazme hemodijalizom, potrebno je na dan hemodijalize primijeniti dodatnu dozu topiramata koja je približno jednaka polovici dnevne doze. Dodatnu dozu potrebno je primijeniti podijeljeno u dvije doze, na početku i na kraju hemodijalize. Dodatna doza može varirati ovisno o vrsti opreme koja se koristi za dijalizu (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez kod doziranja obzirom da je klirens topiramata snižen.

#### *Starije osobe*

Kod starije populacije prilagodba doze nije potrebna ukoliko je očuvana funkcija bubrega.

#### *Djevojčice i žene reproduktivne dobi*

Liječenje topiramatom treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju epilepsije ili migrene.

U djevojčica i žena reproduktivne dobi potrebno je razmotriti zamjenske terapijske opcije. Potreba za liječenjem topiramatom u ovim populacijama treba se ponovo procjenjivati najmanje jednom godišnje (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.6).

#### Način primjene

Topamax je namijenjen za primjenu kroz usta. Ne preporučuje se lomljenje filmom obloženih tableta. Topamax se može uzimati neovisno o obrocima hrane.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prevenција migrene:

- u trudnoći (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).

Epilepsija:

- u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno zamjensko liječenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju. Jedina iznimka su žene za koje ne postoji prikladna alternativa i koje planiraju trudnoću te su u potpunosti informirane o rizicima primjene topiramata tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

U situacijama kada je potrebno medicinski opravdano brzo ukidanje topiramata, preporučuje se primjereno praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.2).

#### Program prevencije trudnoće

Kada se primjenjuje u trudnica, topiramat može uzrokovati velike kongenitalne malformacije i restrikciju rasta fetusa.

Neki podaci upućuju na povećani rizik od neuroloških razvojnih poremećaja u djece izložene topiramatu *in utero*, dok drugi podaci ne ukazuju na takav povećani rizik (vidjeti dio 4.6).

#### *Žene reproduktivne dobi*

Prije početka liječenja topiramatom u žena reproduktivne dobi, potrebno je napraviti test na trudnoću.

Bolesnica mora biti u potpunosti informirana te mora razumjeti rizike vezane uz primjenu topiramata tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). To uključuje potrebu za savjetovanjem s liječnikom specijalistom kako bi se razmotrio prelazak na zamjensko liječenje prije prekida korištenja kontracepcije ako žena planira trudnoću te potrebu da odmah obavijesti liječnika specijalista u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću.

### Djevojčice

Liječnici koji propisuju lijek moraju osigurati da roditelj(i)/skrbnik(ci) djevojčica koje uzimaju topiramata razumiju potrebu za obraćanjem liječniku specijalistu nakon što djevojčica dobije prvu menstruaciju (menarhu). Tada je potrebno da bolesnice i roditelj(i)/skrbnik(ci) dobiju sveobuhvatne informacije o rizicima vezanima uz izloženost topiramatu *in utero* i potrebi korištenja visoko učinkovite kontracepcije čim to bude potrebno. Potrebno je ponovo procijeniti potrebu za kontinuiranim liječenjem topiramatom, a također je potrebno razmotriti i zamjenske mogućnosti liječenja.

Edukacijski materijali koji se odnose na navedene mjere dostupni su zdravstvenim radnicima i bolesnicama (ili roditeljima/skrbnicima). Vodič za bolesnicu mora se dati svim ženama reproduktivne dobi koje uzimaju topiramata kao i roditeljima/skrbnicima djevojčica koje uzimaju topiramata. U sklopu pakiranja lijeka Topamax dostupna je i Kartica za bolesnicu.

### Suicid / suicidalne misli

Kod bolesnika liječenih antiepilepticima pri različitim indikacijama, prijavljene su suicidalne misli i ponašanje. Meta-analizom randomiziranih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika pokazano je malo povećanje rizika suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam rizika nije poznat i postojeći podaci ne isključuju mogućnost povišenja rizika s topiramatom.

U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima topiramata, događaji vezani uz suicid (suicidalne misli, pokušaji suicida i suicid) imali su učestalost 0.5% kod bolesnika liječenih topiramatom (46 slučajeva od 8652 liječenih bolesnika) i skoro 3 puta veću incidenciju u bolesnika na topiramatu u odnosu na placebo (0.2%; 8 slučajeva od 4045 liječenih bolesnika).

Stoga je bolesnike potrebno pratiti radi znakova suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti primjereno liječenje. Bolesnicima (i njegovateljima) je potrebno savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

### Ozbiljne kožne reakcije

Prijavljene su ozbiljne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN)) u bolesnika koji su primali topiramata (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se da bolesnici budu informirani o znakovima ozbiljnih kožnih reakcija. Ako postoji sumnja na SJS ili TEN, primjena Topamaxa mora biti prekinuta.

### Napadaji

Kao i uz druge antiepileptike, kod nekih bolesnika uz topiramata se mogu javiti učestaliji napadaji ili napadaji novog tipa. Ovaj fenomen može biti posljedica predoziranja, sniženja plazmatske koncentracije antiepileptika u istodobnoj terapiji, progresije bolesti ili tzv. efekta paradoksa.

### Promjena raspoloženja/depresija

Povećana incidencija poremećaja raspoloženja i depresije bila je primijećena za vrijeme liječenja topiramatom.

### Hidracija

Vrlo je važna primjerena hidracija dok se uzima topiramata. Hidracija može smanjiti rizik od nefrolitijaze (vidjeti niže). Primjerena hidracija prije i tijekom aktivnosti, poput vježbanja ili izlaganja višim temperaturama, može smanjiti rizik od nuspojava povezanih s višim temperaturama (vidjeti dio 4.8)

### Oligohidroza

Bila je prijavljena oligohidroza (smanjeno znojenje), povezano s uzimanjem topiramata. Smanjeno znojenje i hipertermija (povišenje tjelesne temperature), mogu se javiti posebno u mlade djece izložene visokoj temperaturi okoliša.

### Nefrolitijaza

Kod nekih bolesnika, posebice kod onih s predispozicijom za nefrolitijazu, može biti povećan rizik stvaranja bubrežnog kamenca te pratećih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bol u bubregu ili slabinama.

Faktori rizika za nefrolitijazu uključuju prethodno stvaranje kamenaca, nefrolitijazu u obiteljskoj anamnezi i hiperkalciuriju (vidjeti niže – Metabolička acidoza i posljedice). Temeljem postojanja bilo kojeg od ovih faktora rizika ne može se pouzdano predvidjeti da će tijekom liječenja topiramatom doći do stvaranja kamenaca. Uz to, kod bolesnika koji uzimaju i druge lijekove povezane s nefrolitijazom može postojati dodatni povećan rizik.

### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) topiramatom je potrebno davati s oprezom, budući da im je smanjen klirens topiramata iz plazme i bubrega. Za posebne preporuke o doziranju u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, vidjeti dio 4.2.

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre topiramatom se mora davati s oprezom, budući da kod njih klirens topiramata može biti smanjen.

### Sindrom akutne miopije i sekundarnog glaukoma uskog kuta

U bolesnika koji su uzimali topiramatom, prijavljen je sindrom koji uključuje akutnu miopiju povezanu sa sekundarnim glaukomom uskog kuta. Simptomi uključuju nastup naglog smanjenja oštine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalaz može uključivati nešto ili sve od navedenog u nastavku: miopiju, midrijazu, smanjenu dubinu prednje očne sobice, hiperemiju (crvenilo) oka, odvajanja žilnice, odvajanja retinalnog pigmentnog epitela, makularne strije i povišenje intraokularnog tlaka. Ovaj sindrom može biti udružen sa supracilijarnom efuzijom i posljedičnim pomakom leće i šarenice što rezultira sekundarnim glaukomom uskog kuta. Simptomi se tipično pojavljuju unutar mjesec dana od početka uzimanja topiramata. Za razliku od primarnog glaukoma uskog kuta, koji je rijedak prije 40-te godine, sekundarni glaukom uskog kuta koji je povezan s topiramatom bio je prijavljen kako u odraslih tako i u djece. Liječenje uključuje prekid uzimanja topiramata, što je brže moguće prema procjeni liječnika te odgovarajuće mjere da bi se snizio intraokularni tlak. Ove mjere uglavnom dovode do snižavanja očnog tlaka.

Povišeni intraokularni tlak bilo koje etiologije, ukoliko se ne liječi, može dovesti do ozbiljnih posljedica, uključujući i trajan gubitak vida.

Potrebna je procjena treba li bolesnika s poremećajem oka u povijesti bolesti liječiti topiramatom.

### Oštećenje vidnog polja

Oštećenje vidnog polja bilo je prijavljeno u bolesnika koji su uzimali topiramatom neovisno o povišenom intraokularnom tlaku. U kliničkim ispitivanjima, većina ovih događaja bila je reverzibilna nakon prekida uzimanja topiramata. Ukoliko se oštećenje vidnog polja pojavi u bilo koje vrijeme tijekom liječenja topiramatom, treba razmotriti mogućnost prestanka uzimanja lijeka.

### Metabolička acidoza i posljedice

Hiperkloremična metabolička acidoza, bez anionskog procjepa (npr. pad razine bikarbonata u serumu ispod normalnih vrijednosti, bez prisutnosti respiratorne alkalozije), povezana je s liječenjem topiramatom. Navedeno sniženje razine nivoa bikarbonata u serumu nastaje zbog inhibicijskog učinka topiramata na bubrežnu karboanhidrazu. Uobičajeno se sniženje razine bikarbonata javlja na početku liječenja, iako može se dogoditi u bilo kojem trenutku njegove primjene. Sniženje razine bikarbonata uobičajeno je malo do umjereno (prosječno smanjenje od oko 4 mmol/l pri dnevnoj dozi od 100 mg ili više kod odraslih, odnosno oko 6 mg/kg na dan kod djece). Pad vrijednost ispod 10 mmol/l rijetko je primijećen. Stanja ili liječenje koji predisponiraju nastanku acidoze (npr. bolest bubrega, teške tegobe respiratornog sustava, epileptički status, dijareja, kirurški zahvati, ketogene dijetete ili lijekovi) mogu dodatno pojačati učinke topiramata na smanjenje razine bikarbonata.

Kronična, neliječena metabolička acidoza povećava rizik za nefrolitijazu i nefrokalcinozu, te potencijalno može dovesti do osteopenije (vidjeti iznad – Nefrolitijaza).

Kronična metabolička acidoza kod djece može smanjiti brzinu rasta. Učinak topiramata na rast i na kosti kod odraslih nije sustavno proučavan. Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 15 godina provedeno je jednogodišnje, otvoreno ispitivanje (vidjeti dio 5.1)

Ovisno o podležćim poremećajima, odgovarajuća procjena, uključujući mjerenje razine bikarbonata u serumu, preporučuju se tijekom liječenja topiramatom. Ukoliko su prisutni znakovi ili simptomi (Kussmaulovo duboko disanje, dispneja, anoreksija, mučnina, povraćanje, prevelik umor, tahikardija ili aritmija) koji upućuju na metaboličku acidozu, preporučuje se mjerenje bikarbonata u serumu. Ukoliko se metabolička acidoza razvije i nastavi, potrebno je razmisliti o smanjenju doze ili prekidu liječenja topiramatom (smanjenje doze mora biti postupno).

Topiramat je potrebno primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa stanjima ili liječenjima koja predstavljaju faktor rizika za pojavu metaboličke acidoze.

#### Oštećenje kognitivne funkcije

Kognitivno oštećenje kod epilepsije je multifaktorijalno, a uzrok može biti postojeća etiologija, epilepsija ili liječenje antiepilepticima. U literaturi su zabilježeni slučajevi oštećenja kognitivne funkcije u odraslih bolesnika liječenih topiramatom što je zahtijevalo smanjenje doze ili prekid liječenja. Međutim, ispitivanja kognitivnih ishoda u djece koja se liječe topiramatom su nedostatna, a njegovo se djelovanje u tom smislu tek treba razjasniti.

#### Hiperamonijemija i encefalopatija

Hiperamonijemija s ili bez encefalopatije bila je prijavljena uz liječenje topiramatom (vidjeti dio 4.8). Čini se kako je rizik za pojavu hiperamonijemije uz topiramat povezan s dozom. Hiperamonijemija je bila češće prijavljena kada se topiramat uzimao istovremeno s valproatnom kiselinom (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika kod kojih su se razvili neobjašnjiva letargija i promjene mentalnog statusa povezane s monoterapijom topiramata ili pomoćnom terapijom, preporučuje se uzeti u obzir hiperamonijemijsku encefalopatiju i mjerenje razine amonijaka.

#### Dijetalna nadopuna

Kod nekih bolesnika, koji se liječe topiramatom, može doći do smanjenja tjelesne težine. Preporučuje se pratiti gubitak tjelesne težine kod bolesnika koji uzimaju topiramat. Kod bolesnika koji gube na težini dok uzimaju topiramat, potrebno je razmotriti uvođenje dijetalne nadopune ili povećanja unosa hrane.

#### Netolerancija laktoze

Topamax sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg), tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Utjecaj Topamaxa na druge antiepileptike

Dodatak Topamaxa drugim antiepilepticima (fenitoinu, karbamazepinu, valproatnoj kiselini, fenobarbitalu, primidonu) nema utjecaja na njihove koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, osim kod pojedinih bolesnika kod kojih dodatak Topamaxa fenitoinu može dovesti do porasta koncentracija fenitoina u plazmi. Ovo je vjerojatno posljedica inhibicije specifične polimorfne izoforme enzima (CYP2C19). Zbog toga kod svakog bolesnika na fenitoinu koji pokazuje kliničke znakove ili simptome toksičnosti potrebno je odrediti razine fenitoina.

Farmakokinetičko ispitivanje interakcije kod bolesnika s epilepsijom, pokazalo je da dodatak topiramata lamotriginu nije imao utjecaja na koncentraciju lamotrigina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže pri dozama topiramata od 100 do 400 mg/dan. Osim toga, nije bilo promjene koncentraciji topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže tijekom ili nakon isključenja lamotrigina iz primjene (prosječna doza 327 mg/dan).

Topiramat inhibira enzim CYP 2C19 te može interferirati s ostalim supstancama koje se metaboliziraju putem tog enzima (npr. diazepam, imipramin, moklobemid, progvanil, omeprazol).

#### Utjecaj drugih antiepileptika na Topamax

Fenitoin i karbamazepin snižavaju koncentraciju topiramata u plazmi. Dodavanje ili ukidanje fenitoina ili karbamazepina uz liječenje Topamaxom može zahtijevati prilagodbu njegove doze. Ovo je potrebno provesti titracijom doze do postizanja kliničkog učinka. Dodavanje ili ukidanje valproatne kiseline ne dovodi do klinički značajnih promjena koncentracije Topamaxa u plazmi, stoga ne nameće potrebu za prilagodbu njegove doze.

Rezultati ovih interakcija sažeti su u slijedećoj tablici:

Istodobno primijenjeni antiepileptik	Koncentracija antiepileptika	Koncentracija Topamaxa
<i>Fenitoin</i>	↔**	↓
<i>Karbamazepin</i>	↔	↓
<i>Valproatna kiselina</i>	↔	↔
<i>Lamotrigin</i>	↔	↔
<i>Fenobarbital</i>	↔	NI
<i>Primidon</i>	↔	NI

↔ = Nema utjecaja

\*\* = Kod pojedinih bolesnika koncentracije u plazmi rastu

↓ = Koncentracije u plazmi padaju

NI = Nije ispitano

#### Interakcije s ostalim lijekovima

##### *Digoksin*

U ispitivanju s jednom dozom, površina ispod krivulje koncentracije (AUC) digoksina u plazmi smanjila se za 12% uslijed istodobne primjene Topamaxa. Kliničko značenje ovog opažanja nije utvrđeno. Kada se Topamax dodaje ili ukida kod bolesnika liječenih digoksinom, potrebno je pratiti razine digoksina u plazmi.

##### *Depresori središnjeg živčanog sustava*

Istodobno uzimanje Topamaxa i alkohola ili drugih depresora središnjeg živčanog sustava (SŽS) nije ispitano u kliničkim ispitivanjima, stoga se ne preporučuje njihova istodobna primjena.

##### *Gospina trava (Hypericum perforatum)*

Kada se topiramat uzima istodobno s gospinom travom može se uočiti rizik smanjenja koncentracije u plazmi koji rezultira gubitkom djelotvornosti. Nisu provedena klinička ispitivanja u kojima se procjenjivala ova potencijalna interakcija.

##### *Sistemske hormonske kontraceptive*

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcije na zdravim ženama, uz istodobno primijenjen kombinirani oralni kontraceptiv koji sadrži 1 mg noretindrona (NET) i 35 µg etinilestradiola (EE), Topamax davan bez prisutnosti drugih lijekova u dozama od 50 do 200 mg/dnevno, nije bio povezan sa statistički značajnom promjenom srednje raspoloživosti (AUC) bilo koje komponente oralnog kontraceptiva. U drugom ispitivanju, kada je Topamax primijenjen kao dodatna terapija (u dozama od 200, 400 i 800 mg/dnevno) bolesnicima s epilepsijom koje su liječene valproatnom kiselinom, izloženost etinilestradiolu (EE) značajno je smanjena (18%, 21% i 30%, ovisno o dozi Topamaxa). U oba ispitivanja, Topamax (50-200mg/dnevno u zdravih dobrovoljaca i 20-800mg/dnevno kod



epileptičnih bolesnika) nije imao značajan utjecaj na izloženost noretindronu (NET-u). Unatoč o dozi ovisnog smanjenja izloženosti EE pri dozama 200-800 mg/dnevno (kod bolesnica s epilepsijom), statistički značajne promjene izloženosti EE pri dozama od 50-200mg/dnevno (kod zdravih dobrovoljaca) nije bilo. Klinički značaj primijećenih promjena nije poznat. Mogućnost smanjene djelotvornosti kontraceptiva te povećana mogućnost probojnog krvarenja moraju se uzeti u obzir kod bolesnica koje uz Topamax uzimaju sistemske hormonske kontraceptive. Bolesnicama se mora savjetovati da prijave bilo kakvu promjenu u ciklusu krvarenja. Djelotvornost kontraceptiva može biti smanjena i bez prisustva probojnog krvarenja. Ženama koje koriste sistemske hormonske kontraceptive potrebno je savjetovati korištenje i mehaničke metode.

#### *Litij*

Kod zdravih dobrovoljaca, bilo je primijećeno smanjenje (18% na AUC) sistemske izloženosti litiju tijekom istodobnog uzimanja topiramata 200 mg/dan. Kod bolesnika s bipolarnim poremećajem, farmakokinetika litija bila je nepromijenjena tijekom liječenja s topiramatom u dozi 200 mg/dan. Unatoč tome primijećena je povećana sistemska izloženost (26% na AUC) nakon primjene topiramata u dozi 600 mg/dan. Potrebno je pratiti razinu litija pri istodobnoj primjeni s topiramatom.

#### *Risperidon*

Ispitivanja interakcija lijekova provedena uz primjenu jedne doze kod zdravih dobrovoljaca ili više doza kod bolesnika s bipolarnim poremećajem polučila su slične rezultate. Kada se risperidon primjenjuje (u dozama od 1 do 6 mg/dnevno) istodobno s dozama topiramata koje se povećavaju od 100, 250 i 400 mg/dan, primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti risperidona (16% i 33% pri stanju dinamičke ravnoteže AUC pri dozama topiramata 250 i 400 mg/dan). Nije bilo klinički značajne razlike u sistemske izloženosti risperidona (ukupna aktivna komponenta) samog ili u kombinaciji s topiramatom. Primijećena su minimalna odstupanja u farmakokinetici ukupne aktivne komponente (risperidon i 9-hidroksirisperidon), a odstupanja u farmakokinetici 9-hidroksirisperidona nije bilo.

Nije bilo značajnih razlika u sistemske izloženosti ukupne aktivne komponente risperidona ili topiramata. Kada je topiramat dodan postojećoj terapiji risperidona (1-6 mg/dnevno), štetni događaji su prijavljeni učestalije nego prije uvođenja topiramata (250-400 mg/dnevno) (90% u odnosu na 54%). Najčešće prijavljeni štetni događaji kada je topiramat dodan terapiji risperidona bila su somnolencija (27% i 12%), parestezija (22% i 0%) i mučnina (18% u odnosu na 9%).

#### *Hidroklortiazid (HCTZ)*

U ispitivanju interakcije lijekova provedenom na zdravim dobrovoljcima procijenjena je farmakokinetika hidroklortiazida (25 mg svaka 24 h) i topiramata (96 mg svakih 12 h) kada su primijenjeni u monoterapiji ili istodobno. Rezultati ispitivanja ukazuju da se  $C_{max}$  topiramata povećava 27% i AUC 29% kada je hidroklortiazid dodan topiramat. Klinički značaj ovih promjena nije poznat, unatoč tome, dodavanje hidroklortiazida topiramat može zahtijevati prilagodbu doze topiramata. Konkomitantna primjena topiramata nema značajan utjecaj na farmakokinetiku hidroklortiazida u stanju dinamičke ravnoteže. Klinički laboratorijski rezultati ukazuju na sniženje kalija u serumu nakon primjene topiramata ili hidroklortiazida. Sniženje je bilo veće kada su topiramat i hidroklortiazid bili primijenjeni u kombinaciji.

#### *Metformin*

U ispitivanju interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima, ocjenjivane su plazmatske koncentracije metformina i topiramata u stanju dinamičke ravnoteže, kada je metformin davan u monoterapiji, odnosno u kombinaciji s topiramatom. Rezultati su pokazali da se srednji  $C_{max}$  i srednji  $AUC_{0-12h}$  metformina povećavaju za 18%, odnosno 25%, dok srednji CL/F pada za 20% kada se metformin daje istodobno s topiramatom. Topiramat nije utjecao na  $t_{max}$  metformina. Klinički značaj učinka topiramata na farmakokinetiku metformina je nejasan. Čini se da je plazmatski klirens oralno primijenjenog topiramata smanjen kada se uzima s metforminom. Opseg ove promjene klirensa je nepoznat. Klinički značaj učinka metformina na farmakokinetiku topiramata je nejasan.

Kada se Topamax uvodi u ili ukida u bolesnika koji su na terapiji metforminom, potrebno je pažljivo obratiti pozornost na rutinsko praćenje stupanja kontrole dijabetičkog poremećaja.

### *Pioglitazon*

U ispitivanjima interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima, praćena je farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže topiramata i pioglitazona kada su primijenjeni u monoterapiji ili istodobno. Primijećeno je 15% sniženje  $AUC_{\tau,ss}$  pioglitazona bez promjena u  $C_{max,ss}$ . Ove promjene nisu bile statistički značajne. Jednako tako, primijećeno je 13% i 16% sniženje  $C_{max,ss}$  i  $AUC_{\tau,ss}$  aktivnog hidroksi- metabolita kao i 60% sniženje  $C_{max,ss}$  i  $AUC_{\tau,ss}$  aktivnog keto metabolita. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat. Kada se Topamax dodaje pioglitazonu ili se pioglitazon dodaje Topamahu, potrebno je pažljivo obratiti pozornost na rutinsko praćenje stupanja kontrole dijabetičkog poremećaja.

### *Glibenklamid*

U ispitivanjima interakcije lijekova na bolesnicima koji boluju od dijabetesa tipa 2, praćena je farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže glibenklamida (5 mg/dan) kada je primijenjen u monoterapiji ili istodobno s topiramatom (150 mg/dan). Kada je primijenjen s topiramatom, došlo je do 25% sniženja  $AUC_{24}$  glibenklamida. Sistemska izloženost aktivnih metabolita, 4-*trans*-hidroksi-glibenklamida (M1) i 3-*cis*-hidroksiglibenklamida (M2), bila je smanjena 13 odnosno 15%. Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže topiramata ostala je nepromijenjena uz istodobnu primjenu glibenklamida.

Kada se topiramat dodaje glibenklamidu ili glibenklamid dodaje topiramatu, potrebno je pažljivo obratiti pozornost na rutinsko praćenje stupnja kontrole dijabetičkog poremećaja.

### Drugi oblici interakcija

#### *Tvari koje predisponiraju razvoj nefrolitijaze*

Ukoliko se uzima istodobno sa drugim lijekovima koji stvaraju predispoziciju za nefrolitijazu, Topamax može povećati rizik nefrolitijaze. Tijekom primjene Topamaxa ovakve lijekove potrebno je izbjegavati, jer mogu stvoriti uvjete koji povećavaju rizik stvaranja bubrežnih kamenaca.

#### *Valproatna kiselina*

Istodobno uzimanje topiramata i valproatne kiseline, u bolesnika koji su podnosili obje terapije pojedinačno, bilo je povezano s hiperamonijemijom s ili bez encefalopatije. U većini slučajeva, simptomi i znakovi su prestali s prestankom uzimanja bilo kojeg od lijekova (vidjeti dio 4.4. i dio 4.8.). Ova nuspojava nije nastala zbog farmakokinetičke interakcije.

Hipotermija, definirana kao nenamjerno smanjenje središnje temperature tijela  $<35^{\circ}\text{C}$ , povezana s istodobnom primjenom topiramata i valproatne kiseline (VPA) prijavljena je i vezano s i bez hiperamonijemije. Ova nuspojava u bolesnika koji istodobno uzimaju topiramat i valproat može se pojaviti nakon započinjanja liječenja topiramatom ili nakon povećanja dnevne doze topiramata.

#### *Varfarin*

Kao odgovor nakon istodobne primjene topiramata s varfarinom, bili su prijavljeni sniženo protrombinsko vrijeme/internacionalni normirajući omjer (PT/INR). Pomno pratite INR tijekom istodobne primjene terapije topiramata s varfarinom.

### Dodatna farmakokinetička ispitivanja interakcije lijekova

Provedena su klinička ispitivanja kako bi se odredila potencijalna farmakokinetička interakcija topiramata i drugih tvari. Rezultati promjena  $C_{max}$  i AUC sažeti su u sljedećoj tablici. U drugoj koloni (Koncentracija istodobno primijenjenog lijeka), opisane su promjene koncentracije istodobno primijenjenog lijeka u slučaju kada se doda topiramat. U trećoj koloni (Koncentracija topiramata), opisan je utjecaj istodobno primijenjenog drugog lijeka na koncentraciju topiramata.

**Sažetak rezultata dobivenih iz farmakokinetičkih kliničkih ispitivanja interakcije lijekova**

<b>Istodobno primijenjen lijek</b>	<b>Koncentracija istodobno primijenjenog lijeka<sup>a</sup></b>	<b>Koncentracija topiramata<sup>a</sup></b>
Amitriptilin	↔ 20% povećanje $C_{max}$ i AUC nortriptilin metabolita	NI
Dihidroergotamin (oralni i subkutani)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% povećanje AUC reduciranog metabolita	NI
Propranolol	↔ 17% povećanje $C_{max}$ za 4-OH propranolol (TPM 50 mg svakih 12h)	9% i 16% povećanje $C_{max}$ , 9% i 17% povećanje AUC (40 i 80 mg propranolola svakih 12h)
Sumatriptan (oralni i subkutani)	↔	NI
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% smanjenje AUC diltiazema i 18% smanjenje DEA, i ↔ za DEM*	20% povećanje AUC
Venlafaksin	↔	↔
Flunarizin	16% povećanje AUC (TPM 50 mg svakih 12h) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> = % označava promjenu srednje vrijednosti  $C_{max}$  ili AUC navedenog liječenja u odnosu na monoterapiju

↔ = nema učinka na  $C_{max}$  i AUC ( $\leq 15\%$  promjene) izvorne tvari

NI = nije ispitano

\*DEA = desacetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem

<sup>b</sup> = Flunarizin AUC povećanje 14% kod bolesnika koji su uzimali flunarizin kao monoterapiju. Povećanje izloženosti može biti pospješeno nakupljanjem lijeka tijekom postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

##### *Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito*

Ženama reproduktivne dobi, a osobito ženama koje planiraju trudnoću i ženama koje su trudne, potrebno je dati specijalistički savjet u vezi s potencijalnim rizicima za fetus uzrokovanim i napadajima i liječenjem antiepilepticima. Potrebno je procijeniti potrebu za liječenjem antiepilepticima kada žena planira trudnoću. U žena kojima se liječi epilepsija, potrebno je izbjegavati nagli prekid liječenja antiepilepticima budući da to može dovesti do probojnih napadaja koji mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i fetus. Potrebno je dati prednost monoterapiji kad god je to moguće budući da liječenje s više antiepileptika može biti povezano s višim rizikom od kongenitalnih malformacija od monoterapije, ovisno o povezanim antiepilepticima.

### *Rizik povezan uz topiramát*

Topiramát je teratogen za miševé, štakore i kuniće (vidjeti dio 5.3). Kod štakora, topiramát prolazi placentalnu barijeru.

U ljudi, topiramát prolazi kroz placentu i sličné koncentracije bile su prijavljene u pupčanoj vrpci i majčinoj krvi.

Klinički podaci iz registara trudnoća ukazuju da novorođenčad izložena topiramátu *in utero* u monoterapiji ima:

#### Velike kongenitalne malformacije i restrikciju rasta fetusa

- Povećan rizik od kongenitalnih malformacija (poput rascjepa usne/nepca, hipospadije i anomalija koje uključuju razné tjelesné sustave) nakon izlaganja u prvom tromjesečju trudnoće. Podaci iz sjevernoameričkog registra trudnoća s antiepileptičkim lijekovima “*North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry*“ za topiramát u monoterapiji pokazali su približno 3 puta veću prevalenciju velikih kongenitalnih malformacija (4,3%), u usporedbi s referentnom skupinom koja nije uzimala antiepileptike (1,4%). Podaci iz opservacijskog ispitivanja, temeljenog na populacijskom registru nordijskih zemalja, pokazali su 2 do 3 puta veću prevalenciju velikih kongenitalnih malformacija (do 9,5 %) u usporedbi s referentnom skupinom koja nije uzimala antiepileptike (3,0 %). Dodatno, podaci iz drugih ispitivanja ukazuju da, u usporedbi s monoterapijom, postoji povećan rizik od teratogenih učinaka kada se antiepileptici primjenjuju u kombiniranoj terapiji. Rizik je prijavljen kao ovisan o dozi; učinci su bili zapaženi kod svih doza. U žena koje se liječe topiramátom koje su već imale dijete s kongenitalnom malformacijom, čini se da uz izlaganje topiramátu postoji povećani rizik za malformacije u sljedećim trudnoćama.
- Veću prevalenciju niske porođajné težine (<2500 grama) u usporedbi s referentnom skupinom.
- Povećanu prevalenciju novorođenčadi male za gestacijsku dob (engl. *small for gestational age*, SGA; definirano kao tjelesná težina pri porođaju ispod 10. percentila korigirano za njihovu gestacijsku dob, stratificirano prema spolu). Prema sjevernoameričkom registru trudnoća s antiepileptičkim lijekovima, rizik od SGA u djece žena koje su primjenjivale topiramát bio je 18% u usporedbi s 5% u djece žena bez epilepsije koje nisu uzimale antiepileptike. Dugotrajné posljedice SGA nalaza nisu se mogle utvrditi.

#### Neurološki razvojni poremećaji

- Podaci iz dvaju opservacijskih ispitivanja, temeljenih na populacijskom registru, koja su u velikoj mjeri koristila isti skup podataka iz nordijskih zemalja, upućuju na to da bi prevalencija poremećaja iz spektra autizma, intelektualnih poteškoća ili poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) mogla biti 2 do 3 puta veća u gotovo 300 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramátu *in utero*, u usporedbi s djecom majki s epilepsijom koja nisu bila izložena antiepilepticima. Treće opservacijsko kohortno ispitivanje iz SAD-a nije pokazalo povećanu kumulativnu incidenciju navedenih ishoda do 8. godine života u otprilike 1000 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramátu *in utero*, u usporedbi s djecom majki s epilepsijom koja nisu bila izložena antiepilepticima.

#### *Indikacija epilepsija*

- Topiramát je kontraindiciran u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno zamjensko liječenje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
- Žena mora biti u potpunosti informirana te mora razumjeti rizike vezane uz primjenu topiramata tijekom trudnoće. To uključuje i razgovor o rizicima nekontrolirane epilepsije za trudnoću.
- Ako žena planira trudnoću, potrebno je nastojati ostvariti prelazak na odgovarajuće zamjensko liječenje prije prestanka korištenja kontracepcije.
- Ako žena zatrudni tijekom liječenja topiramátom, potrebno ju je odmah uputiti liječniku specijalistu kako bi se ponovo procijenilo liječenje topiramátom i razmotrile zamjenske mogućnosti liječenja.

- U slučaju primjene topiramata tijekom trudnoće, bolesnicu je potrebno uputiti liječniku specijalistu radi procjene i savjetovanja o izloženosti u trudnoći. Potrebno je provesti pažljivo prenatalno praćenje.

#### *Indikacija prevencija migrene*

Topiramat je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Žene reproduktivne dobi (sve indikacije)*

Topiramat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju. Jedina iznimka su žene s epilepsijom za koje ne postoji prikladna alternativa i koje planiraju trudnoću te su u potpunosti informirane o rizicima primjene topiramata tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).

Potrebno je koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dvije komplementarne metode kontracepcije, uključujući mehaničku metodu, tijekom liječenja i još najmanje 4 tjedna nakon prestanka liječenja lijekom Topamax (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Potrebno je razmotriti zamjenske terapijske opcije u žena reproduktivne dobi.

U žena reproduktivne dobi je potrebno provesti testiranje na trudnoću prije početka liječenja topiramatom.

Bolesnica mora biti u potpunosti informirana te mora razumjeti rizike vezane uz primjenu topiramata tijekom trudnoće. To uključuje potrebu za savjetovanjem s liječnikom specijalistom ako žena planira trudnoću te potrebu da odmah obavijesti liječnika specijalista u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću i kada uzima topiramat.

Za žene s epilepsijom također je potrebno uzeti u obzir rizike od nekontrolirane epilepsije na trudnoću (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Za djevojčice (vidjeti dio 4.4).

#### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se topiramat izlučuje u mlijeko. Izlučivanje topiramata u majčino mlijeko u ljudi nije ispitano u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Ograničena zapažanja u bolesnica upućuju na znatno izlučivanje topiramata u majčino mlijeko. Učinci koji su bili zabilježeni u dojene novorođenčadi/dojenčadi liječenih majki uključuju proljev, pospanost, iritabilnost i neprimjereno dobivanje na tjelesnoj težini. Stoga, potrebno je donijeti odluku hoće li se prekinuti dojenje ili će se prekinuti/uzdržati od liječenja uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja topiramatom za ženu (vidjeti dio 4.4).

#### Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na smanjenu plodnost radi primjene topiramata (vidjeti dio 5.3). Djelovanje topiramata na plodnost u ljudi nije ustanovljeno.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Topamax ima manji ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Topiramat djeluje na središnji živčani sustav i može dovesti do omamljenosti, omaglice ili drugih sličnih simptoma. Može uzrokovati smetnje vida i/ili zamućen vid. Ove nuspojave mogu potencijalno biti opasne kod bolesnika koji upravljaju vozilima ili strojevima, naročito prije nego se stekne iskustvo s uporabom ovog lijeka kod pojedinog bolesnika.

#### 4.8. Nuspojave

Sigurnost topiramata procijenjena je prema podacima dobivenim iz baze podataka kliničkih ispitivanja koja se sastoji od 4111 bolesnika (3182 na topiramatu i 929 na placebo) koji su sudjelovali u 20 dvostruko slijepih ispitivanja te 2847 bolesnika koji su sudjelovali u 34 otvorena ispitivanja, kada je topiramat propisan kao dodatni lijek za primarno generalizirane toničko-kloničke napadaje, parcijalne napadaje te napadaje povezane s Lennox-Gastaut sindromom, te kao monoterapija za novo-dijagnosticirane ili nedavno dijagnosticirane epilepsije ili za prevenciju migrene. Većina je nuspojava bila blaga do umjerena prema težini. Nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima i post marketinškim ispitivanjima (označeno s “\*”) nabrojane su prema njihovoj incidenciji u kliničkim ispitivanjima u Tablici 1.

Učestalost je prikazana prema sljedećoj konvenciji:

Vrlo često	≥1/10
Često	≥1/100 i <1/10
Manje često	≥1/1,000 i <1/100
Rijetko	≥1/10,000 i <1/1,000

Nepoznato (nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka)

Najčešće nuspojave (one s incidencijom >5% i većom od one primijećene kod placeba, u najmanje jednoj indikaciji u dvostruko slijepim ispitivanjima s topiramatom) uključivale su: anoreksiju, smanjen apetit, bradifreniju, depresiju, ekspresivni poremećaj jezika, nesanicu, poremećaj koordinacije, poremećaj pažnje, omaglicu, disartriju, disgeuziju, hipoesteziju, letargiju, poremećaj memorije, nistagmus, parestezije, somnolenciju, tremor, dvoslike, zamućen vid, dijareju, mučninu, umor, razdražljivost, smanjenje tjelesne težine.

Tablica 1: Nuspojave topiramata					
Organski sustavi	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	• nazofaringitis*				
Poremećaji krvi i limfnog sustava		• anemija	• leukopenija, • trombocitopenij • limfadenopatija, • eozinofilija	• neutropenija*	
Poremećaji imunološkog sustava		• preosjetljivost			• alergijski edem*
Poremećaj metabolizma i prehrane		• anoreksija, • smanjen apetit	• metabolička acidoza, • hipokalemija, • pojačani apetit, • polidipsija	• hiperkloremična acidoza, • hiperamonijemija* • hiperamonijemijska encefalopatija*	
Psihijatrijski poremećaji	• depresija	• bradifrenija, • nesanica, • poremećaj ekspresivnog govora, • anksioznost, • stanje konfuzije, • dezorijentacija, • agresija, • promjenjivo raspoloženje, • agitacija, • izmjene raspoloženja, • depresivno	• Suicidne misli, • pokušaj suicida, • halucinacije, • psihotični poremećaj, • auditorne halucinacije, • vizualne halucinacije, • apatija, • nedostatak spontanog govora, • poremećaj spavanja, • utjecaj na	• manija, • panični poremećaj, • osjećaj očajaja*, • hipomanija	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>raspoloženje,</li> <li>• ljutnja,</li> <li>• abnormalno ponašanje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pouzdanost,</li> <li>• smanjen libido,</li> <li>• nemir,</li> <li>• plačljivost,</li> <li>• disfemija,</li> <li>• euforično raspoloženje,</li> <li>• paranoja,</li> <li>• tvrdoglavost,</li> <li>• napad panike,</li> <li>• suženje,</li> <li>• poremećaj čitanja,</li> <li>• inicijalna insomnija,</li> <li>• afektivna zaravnjenost,</li> <li>• poremećaj mišljenja,</li> <li>• gubitak libida,</li> <li>• ravnodušnost,</li> <li>• srednja insomnija,</li> <li>• zbunjenost,</li> <li>• rano jutarnje buđenje,</li> <li>• panične reakcije,</li> <li>• porast raspoloženja</li> </ul>		
Poremećaji živčanog sustava	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parestezija,</li> <li>• somnolencija,</li> <li>• omaglica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poremećaj pažnje,</li> <li>• poremećaj pamćenja,</li> <li>• amnezija,</li> <li>• kognitivni poremećaj,</li> <li>• mentalna oštećenja,</li> <li>• poremećaj psihomotornih vještina,</li> <li>• konvulzije,</li> <li>• poteškoće u koordinaciji,</li> <li>• tremor,</li> <li>• letargija,</li> <li>• hipoestezija,</li> <li>• nistagmus,</li> <li>• disgezija,</li> <li>• poremećaj ravnoteže,</li> <li>• disartrija,</li> <li>• intencijski tremor,</li> <li>• sedacija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• depresivno stanje svijesti,</li> <li>• grand mal napadaji,</li> <li>• oštećenje vidnog polja,</li> <li>• kompleksni parcijalni napadaji,</li> <li>• poremećaj govora,</li> <li>• psihomotorna hiperaktivnost,</li> <li>• sinkope,</li> <li>• smetnje osjeta,</li> <li>• slinjenje,</li> <li>• hipersomnija,</li> <li>• afazija,</li> <li>• ponavljajući govor,</li> <li>• hipokinezija,</li> <li>• diskinezija,</li> <li>• posturalna omaglica,</li> <li>• loša kvaliteta spavanja,</li> <li>• osjećaj pečenja,</li> <li>• gubitak osjeta,</li> <li>• parosmija,</li> <li>• cerebelarni sindrom,</li> <li>• disestezija,</li> <li>• hipogeuzija,</li> <li>• stupor,</li> <li>• nespretnost,</li> <li>• aura,</li> <li>• ageuzija,</li> <li>• disgrafija,</li> <li>• disfazija,</li> <li>• periferna neuropatija,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• apraksija,</li> <li>• poremećaj cirkadijarnog ritma spavanja,</li> <li>• hiperestezija,</li> <li>• hiposmija,</li> <li>• anosmija,</li> <li>• esencijalni tremor,</li> <li>• akinesija,</li> <li>• neodgovaranje na podražaje</li> </ul>	

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• presinkope,</li> <li>• distonija,</li> <li>• formikacija</li> </ul>		
Poremećaji oka		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zamućen vid,</li> <li>• diplopija,</li> <li>• poremećaj vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• smanjena oštrina vida,</li> <li>• skotome,</li> <li>• miopija*,</li> <li>• nenormalan osjet u oku*,</li> <li>• suho oko,</li> <li>• fotofobija,</li> <li>• blefarospazam,</li> <li>• pojačano lučenje suza,</li> <li>• fotopsija,</li> <li>• midrijaza,</li> <li>• presbiopija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sljepoća jednog oka,</li> <li>• prolazna sljepoća,</li> <li>• glaukom,</li> <li>• poremećaj akomodacije oka,</li> <li>• promjena percepcije vidne dubine,</li> <li>• scintilirajuća skotoma,</li> <li>• otok očnih kapaka*,</li> <li>• noćna sljepoća,</li> <li>• ambliopija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glaukom uskog kuta*,</li> <li>• makulopatija*,</li> <li>• poremećaj pokretanja oka*,</li> <li>• edem konjunktive*</li> <li>• uveitis</li> </ul>
Poremećaji uha i labirinta		<ul style="list-style-type: none"> <li>• vertigo,</li> <li>• tinitus,</li> <li>• bol uha</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gluhoća,</li> <li>• gluhoća jednog uha,</li> <li>• neurosenzorna gluhoća,</li> <li>• nelagoda u uhu,</li> <li>• poremećaj sluha</li> </ul>		
Srčani poremećaji			<ul style="list-style-type: none"> <li>• bradikardija,</li> <li>• sinus bradikardija,</li> <li>• palpitacije</li> </ul>		
Krvožilni poremećaji			<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija,</li> <li>• ortostatska hipotenzija,</li> <li>• crvenilo uz osjećaj vrućine,</li> <li>• navala vrućine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raynaudov fenomen</li> </ul>	
Poremećaji dišnog sustava prsišta i sredoprsta		<ul style="list-style-type: none"> <li>• dispneja,</li> <li>• epistaksa,</li> <li>• nazalna kongestija,</li> <li>• rinoreja,</li> <li>• kašalj*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dispneja u naporu,</li> <li>• hipersekrecija paranazalnog sinusa,</li> <li>• disfonija</li> </ul>		
Poremećaji probavnog sustava	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mučnina,</li> <li>• dijareja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• povraćanje,</li> <li>• konstipacija,</li> <li>• bol u gornjem dijelu abdomena,</li> <li>• dispepsija,</li> <li>• abdominalna bol,</li> <li>• suha usta,</li> <li>• nelagoda u želucu,</li> <li>• oralna parestezija,</li> <li>• gastritis,</li> <li>• nelagoda u</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pankreatitis,</li> <li>• flatulencija,</li> <li>• gastroezofagealni refluks,</li> <li>• bol u donjem dijelu abdomena,</li> <li>• oralna hipoestezija,</li> <li>• krvarenje gingive,</li> <li>• abdominalna distenzija,</li> <li>• epigastrična nelagoda,</li> <li>• abdominalna</li> </ul>		



		abdomenu	osjetljivost, • hipersekrecija sline, • bol u ustima, • zadah u ustima, • osjećaj pečenja u ustima		
Poremećaji jetre i žuči				• hepatitis, • zatajenje jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		• alopecija, • osip, • pruritus	• anhidroza, • facijalna hipestezija, • urtikarija, • eritem, • generalizirani pruritus, • makularni osip, • obezbojenje kože, • alergijski dermatitis, • oticanje lica	• Stevens-Johnson sindrom*, • multiformni eritem*, • nenormalan kožni miris, • periorbitalni edem*, • lokalizirana urtikarija	• Toksična epidermalna nekroliza*
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva		• artralgiya, • spazam mišića, • mialgija, • trzanje mišića, • mišićna slabost, • koštano-mišićna bol u prsima	• Oticanje zglobova*, mišićnokoštana ukočenost, bol u slabinama, umor mišića	• nelagoda u ekstremitetima*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		• nefrolitijaza, • polakiurija, • disurija • nefrokalciinoza*	• urinarni kamenac, • urinarna inkontinencija, • hematurija, • inkontinencija, • urgentna mikcija, • bubrežne kolike, • bol bubrega	• kamenac u mokraćovodu, • renalna tubularna acidoza*	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			• erektilna disfunkcija, • seksualna disfunkcija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	• umor	• pireksija, • astenija, • iritabilnost, • poremećaj kretanja, • nenormalni osjećaji, • opće loše stanje	• hipertermija, • žeđ, • bolest nalik gripi*, • inertnost, • hladnoća u perifernim dijelovima tijela, • osjećaj pijanosti, • osjećaj razdražljivosti	• otok lica	
Pretrage	• smanjenje tjelesne težine	• povećanje tjelesne težine*	• prisutnost kristala u urinu, • nenormalan nalaz testa tandem načina hodanja tzv. tandem gait test, • smanjen broj leukocita, • povišeni jetreni enzimi	• smanjeni bikarbonati u krvi	
Socijalne okolnosti			• otežano učenje		

\* nuspojave ustanovljene iz post marketinških spontanijh prijava. Njihova učestalost procijenjena je temeljem incidencije u kliničkim ispitivanjima ili je bila izračunata ako događaj nije bio prijavljen tijekom kliničkih ispitivanja.

Kongenitalne malformacije i restrikcije rasta fetusa (vidjeti dio 4.4 i dio 4.6).

#### Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepim kontroliranim ispitivanjima, nuspojave prijavljene češće ( $\geq 2$  puta) kod djece nego kod odraslih uključuju:

- smanjen apetit
- pojačan apetit
- hiperkloremičnu acidozu
- hipokalemiju
- poremećeno ponašanje
- agresiju
- apatiju
- inicijalnu insomniju
- suicidalne misli
- poremećaj pažnje
- letargiju
- poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja
- lošu kvalitetu sna
- pojačano suzenje
- sinusnu bradikardiju
- abnormalan, neuobičajen osjećaj
- poremećaj načina hodanja.

Nuspojave prijavljene kod djece, ali ne i kod odraslih, u dvostruko slijepim kontroliranim ispitivanjima uključuju:

- eozinofiliju
- psihomotornu hiperaktivnost
- vrtoglavicu
- povraćanje
- hipertermiju
- pireksiju
- poremećaj učenja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

#### Znakovi i simptomi

Prijavljena su predoziranja topiramatom. Znakovi i simptomi su uključivali: konvulzije, omamljenost, poremećaj govora, zamućen vid, dvoslike, poremećaj uma, letargiju, poremećaj koordinacije, stupor, hipotenziju, bolove u abdomenu, agitaciju, omaglicu i depresiju. Kliničke posljedice u većini slučajeva nisu bile teške, ali su prijavljeni smrtni ishodi nakon predoziranja s više lijekova istodobno, uključujući i topiramatom.

Predoziiranje topiramatom može rezultirati teškom metaboličkom acidozom (vidjeti dio 4.4).

#### Liječenje

U slučaju predoziranja, potrebno je ukinuti primjenu topiramata te primijeniti opće suportivno liječenje dok se klinička toksičnost ne smanji ili ne prestane. Bolesnik mora biti dobro hidriran.

Hemodijaliza predstavlja učinkovitu metodu za odstranjivanje topiramata iz organizma. Prema odluci liječnika također se mogu poduzeti ostale mjere.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX11.

Topiramat je antiepileptik klasificiran kao monosaharid supstituiran sulfamatom. Točan mehanizam kojim topiramat djeluje protiv napadaja i za prevenciju migrene nije poznat. Elektrofiziološka i biokemijska ispitivanja na kulturi neurona otkrila su tri svojstva koja mogu doprinosti antiepileptičkoj djelotvornosti topiramata.

Topiramat je u ovisnosti o vremenu blokirao akcijske potencijale koje je učestalo izazivala produžena depolarizacija neurona, što upućuje na blokadu natrijevih kanala ovisnu o stanju u kojem se oni nalaze. Topiramat je povećao frekvenciju kod koje je  $\gamma$ -aminobutirat (GABA) aktivirao GABA<sub>A</sub>-receptore i povećao sposobnost GABA-e da potakne utjecanje kloridnih iona u neurone, što upućuje da topiramat potencira aktivnost ovog inhibitorynog neurotransmitera.

Ovaj učinak nije bio blokiran flumazenilom, antagonistom benzodiazepina, niti je topiramat povećao trajanje otvorenosti kanala, što razlikuje topiramat od barbiturata koji moduliraju GABA<sub>A</sub> receptore.

Uslijed antiepileptičkog profila topiramat se značajno razlikuje od djelovanja benzodiazepina, može modulirati na benzodiazepine neosjetljiv podtip GABA<sub>A</sub> receptora. Topiramat je antagonizirao sposobnost kainata da aktivira kainat/AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionoska kiselina) podvrstu ekscitatornih aminokiselinskih (glutamatnih) receptora, ali nije imao vidljiv učinak na aktivnost N-metil-D-aspartata (NMDA) na NMDA podvrsti receptora. Ovaj učinak topiramata bio je ovisan o koncentraciji u rasponu od 1  $\mu$ M do 200  $\mu$ M, s minimalnom zabilježenom aktivnošću na 1  $\mu$ M do 10  $\mu$ M.

Dodatno, topiramat inhibira neke izoenzime karboanhidraze. Ovaj farmakološki učinak topiramata mnogo je slabiji od učinka acetazolamida, poznatog inhibitora karboanhidraze i ne smatra se da predstavlja glavnu komponentu njegovog antiepileptičkog djelovanja.

U ispitivanjima na životinjama, topiramat pokazuje antikonvulzivni učinak kod maksimalnih elektrošokom izazvanih napadaja (engl. maximal electroshock seizure MES) u štakora i miševa te učinkovito djeluje na model epilepsije kod glodavaca koji uključuje toničke napadaje i nalik odsutne napadaje kod spontano epileptičnih štakora (SER) i toničke i kloničke napadaje inducirane kod štakora uz pomoć podražaja amigdala ili globalnom ishemijom. Topiramat je jedino slabo učinkovit u blokiranju kloničkih napadaja induciranih antagonistom GABA<sub>A</sub> receptora, pentilenterazolom.

Ispitivanja na miševima koji su primali konkomitantnu terapiju topiramata i karbamazepina ili fenobarbitala, pokazala su sinergističku antikonvulzivnu aktivnost, dok je u kombinaciji s fenitoinom pokazana dodatna antikonvulzivna aktivnost. U dobro kontroliranim ispitivanjima kao dodatnog lijeka, nije pokazana korelacija između niske koncentracije u plazmi i kliničke djelotvornosti topiramata. Tolerancija kod ljudi, nije pokazana.

#### Odsutnost napadaja

Dva mala ispitivanja jedne skupine provedena su na djeci u dobi od 4-11 godina (CAPSS-326 and TOPAMAT-ABS-001). Jedno je uključivalo 5 djece a drugo 12 djece prije nego što su preuranjeno prekinuta zbog nedostatka odgovora na terapiju. Doze koje su primjenjivane u ovim ispitivanjima bile su do približno 12 mg/kg u ispitivanju TOPAMAT-ABS-001 i maksimum potonjeg 9 mg/kg/dnevno odnosno 400 mg/dnevno u ispitivanju CAPSS-326. Ova ispitivanja ne pružaju dovoljno dokaza iz kojih bi se mogao izvesti zaključak o djelotvornosti i sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji.

### Monoterapija u bolesnika u dobi od 6 do 15 godina s nedavnom ili novom pojavom epilepsije

Jednogodišnje, otvoreno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 15 godina, uključujući 63 ispitanika s nedavnom ili novom pojavom epilepsije, bilo je provedeno kako bi se procijenilo učinke topiramata (28 ispitanika) naspram levetiracetama na rast, razvoj i mineralizaciju kostiju. U obje liječene skupine zabilježen je kontinuirani rast, ali skupina s topiramatom je pokazala statistički značajna smanjenja srednje vrijednosti promjene tjelesne težine i mineralne gustoće kostiju u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi sa skupinom s levetiracetamom. Sličan trend je također bio zapažen za visinu i brzinu rasta, ali nije bio statistički značajan. Promjene povezane s rastom nisu bile klinički značajne, niti ograničavajuće za liječenje. Drugi zbujujući faktori se ne mogu isključiti.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetički profil topiramata u usporedbi s drugim antiepilepticima pokazuje dugo poluvrijeme u plazmi, linearnu farmakokinetiku, klirens pretežno putem bubrega, odsutnost značajnog vezanja na proteine i nedostatak klinički važnih aktivnih metabolita.

Topiramat nije potentan induktor enzima koji metaboliziraju lijekove, može biti primijenjen neovisno o obrocima hrane te rutinsko praćenje koncentracije topiramata u plazmi nije potrebno. U kliničkim ispitivanjima nije bilo konzistentne povezanosti između koncentracije u plazmi i djelotvornosti ili nuspojava.

### Apsorpcija

Topiramat se resorbira brzo i dobro. Nakon oralne primjene 100 mg topiramata kod zdravih osoba, srednja vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) od 15  $\mu\text{g/ml}$  dostignuta je unutar 2-3 sata ( $T_{max}$ ).

Mjerenjem radioaktivnosti izmjerene u mokraći pokazalo se da je srednji opseg apsorpcije doze od 100 mg  $^{14}\text{C}$  topiramata najmanje 81%. Hrana nema klinički značajnog utjecaja na bioraspoloživost topiramata.

### Distribucija

Općenito, 13-17% topiramata vezano je na proteine plazme. Zabilježen je nizak kapacitet mjesta za vezanje topiramata na eritrocitima koji je zasićen pri plazmatskoj koncentraciji iznad 4  $\mu\text{g/ml}$ . Volumen distribucije varira neovisno o dozi. Za jednostruke doze u rasponu od 100 mg do 1200 mg, izmjeren je srednji prividni volumen distribucije od 0,55-0,8 l/kg. Primijećen je učinak spola na volumen distribucije pri čemu su vrijednosti bile oko 50% niže kod žena. Ovo je bilo pripisano višem postotku masnog tkiva kod žena i nema kliničko značenje.

### Biotransformacija

Kod zdravih dobrovoljaca topiramat se ne metabolizira značajno (~20%). Kod bolesnika koji istodobno primaju antiepileptike koji su poznati induktori enzima za metaboliziranje lijekova, metabolizira se oko 50% topiramata. Iz plazme, mokraće i stolice čovjeka izolirano je, opisano i identificirano šest metabolita formiranih kroz hidrosilaciju, hidrolizu i glukuronidaciju. Svaki od metabolita predstavlja manje od 3% ukupne radioaktivnosti izlučene nakon primjene  $^{14}\text{C}$ -topiramata. Ispitana su dva metabolita koji su u najvećoj mjeri zadržali strukturu topiramata te se pokazalo da imaju slabi ili nikakav antikonvulzivni učinak.

### Eliminacija

Kod čovjeka, glavni put eliminacije nepromijenjenog topiramata i njegovih metabolita je putem bubrega (najmanje 81% doze). Približno 66% doze  $^{14}\text{C}$ -topiramata bilo je izlučeno nepromijenjeno urinom unutar 4 dana. Nakon primjene topiramata doze od 50 mg i 100 mg dva puta dnevno, srdenji bubrežni klirens bio je oko 18 ml/min i 17 ml/min. Postoje dokazi o renalno tubularnoj reapsorpciji topiramata. Ovo je podržano ispitivanjima na štakorima gdje je topiramat primijenjen zajedno s probenecidom pri čemu je zabilježen značajan porast bubrežnog klirensa topiramata. Općenito, kod ljudi nakon oralne primjene, sveukupni klirens iz plazme iznosi 20-30 ml/min.

### Linearnost/nelinearnost

Topiramata pokazuje nisku varijabilnost koncentracije u plazmi među ispitanicima, stoga ima predvidljivu farmakokinetiku. Kod zdravih osoba, u rasponu jednostruke peroralne doze od 100 do 400 mg, farmakokinetika topiramata je linearna s konstantnim klirensom iz plazme, a površina ispod krivulje koncentracije u plazmi kod zdravih osoba raste proporcionalno s dozom. Kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega koncentracije lijeka u plazmi dostižu stanje dinamičke ravnoteže nakon 4 do 8 dana. Srednji  $C_{max}$  nakon višestrukih, peroralnih doza od 100 mg dva puta dnevno, kod zdravih osoba iznosio je 6,76  $\mu\text{g/ml}$ . Nakon primjene višestrukih doza topiramata od 50 mg do 100 mg dva puta dnevno, srednje poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosilo je oko 21 sat.

### Primjena s drugim AED-ovima

Istodobna primjena višekratnih doza topiramata od 100-400 mg dva puta dnevno, s fenitoinom ili karbamazepinom pokazuje o dozi ovisan proporcionalan porast koncentracije topiramata u plazmi.

### Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR}$  - klirens kreatinina  $\leq 70$  ml/min) smanjen je i klirens iz plazme i bubrežni klirens. Kao rezultat očekuje se viša koncentracija topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže za doze lijeka primijenjenog kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na one s normalnom funkcijom bubrega. Nadalje, u bolesnika s bubrežnim oštećenjem potrebno je duže vremena kako bi se dostiglo stanje dinamičke ravnoteže pri svakoj dozi. U bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuje se pola uobičajene početne doze i doze održavanja.

Topiramata se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Dugotrajna hemodijaliza može dovesti do pada koncentracije topiramata ispod razine koja je potrebna za sprječavanje napadaja. Kako bi se izbjegao brzi pad koncentracije topiramata u plazmi tijekom hemodijalize, može biti potrebna dodatna doza topiramata. Za stvarnu prilagodbu doze potrebno je uzeti u obzir 1) trajanje dijalize, 2) stopu klirensa dijaliznog sustava koji se koristi i 3) efektivni bubrežni klirens topiramata u bolesnika koji je na dijalizi.

### Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre klirens topiramata iz plazme je smanjene srednje vrijednosti za 26%. Stoga, topiramata je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

### Starija populacija

Kod starijih osoba bez podležeće bolesti bubrega klirens topiramata iz plazme nije promijenjen.

### Pedijatrijska populacija (farmakokinetika do 12 godina starosti)

Farmakokinetika topiramata kod djece, kao i kod odraslih koji primaju dodatnu terapiju, je linearna, s klirensom neovisnim o dozi i koncentracijom u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže koja raste proporcionalno dozi. Bez obzira na to, djeca imaju viši klirens i kraće poluvrijeme. Stoga, koncentracija topiramata u plazmi za jednaku dozu mg/kg može biti niža kod djece u usporedbi s odraslima. Kao i kod odraslih, jetreni enzimi induciraju smanjenje koncentracije antiepileptičkih lijekova u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička ispitivanja plodnosti, unatoč toksičnosti za roditelje uz nisku dozu od 8 mg/kg/dnevno, pokazala su da nije bilo učinaka na plodnost mužjaka i ženki štakora pri dozama od 100 mg/kg/dnevno.

U pretkliničkim ispitivanjima, pokazani su teratogeni učinci topiramata kod ispitivanih vrsta (miševa, štakora i kunića). Kod miševa, težina i osifikacija kostiju fetusa bila je smanjena pri dozi od 500 mg/kg dnevno u kombinaciji s toksičnošću na majku. Općenito, broj fetalnih malformacija kod miševa povišen je u svim skupinama gdje je primijenjen lijek (20, 100 i 500mg/kg/dnevno).

Kod štakora, o dozi ovisna toksičnost za majku i embriofetalna toksičnost (smanjena fetalna težina i/ili koštana osifikacija) primijećena je kod doze od 20 mg/kg/dnevno s teratogenim učincima (defekt ekstremiteta i prstiju) pri dozi od 400 mg/kg/dnevno i više. Kod kunića, o dozi ovisna toksičnost je zabilježena pri dozi od 10 mg/kg/dnevno, a embriofetalna toksičnost (povišena smrtnost) pri dozi od 35 mg/kg/dnevno i teratogeni učinci (malformacija rebara i kralježnice) pri dozi od 120 mg/kg/dnevno.

Teratogeni učinci su primijećeni kod štakora i kunića bili su jednaki onome primijećenom kod inhibitora karbonanhidraze, koji nisu bili povezani s malformacijama kod ljudi. Učinci na rast bili su indicirani nižom porođajnom težinom i težinom tijekom laktacije za mladunce štakora kojima je primijenjena doza od 20 ili 100 mg/kg/dnevno tijekom gestacije i laktacije. Kod štakora, topiramata prolazi kroz placentu.

Kod mladih štakora, dnevna primijenjena doza topiramata do 300 mg/kg/dnevno tijekom perioda razvoja koji je u korelaciji s ranim djetinjstvom, djetinjstvom i adolescencijom rezultiralo je toksičnošću sličnoj onoj kod odraslih životinja (smanjeno uzimanje hrane sa smanjenjem tjelesne težine, centrolobularna hepatocelularna hipertrofija). Relevantnih učinaka na rast dugih kostiju (tibia) ili koštanu gustoću (femur), dojenja i reproduktivni razvoj, neurološki razvoj (uključujući procjenu memorije i učenje), parenje i plodnost ili histerektomske parametre nije bilo.

U bateriji *in vitro* i *in vivo* testova za procjenu mutagenosti, topiramata nije pokazao genotoksični potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

Laktoza hidrat

Kukuruzni škrob, prethodno geliran

Celuloza, mikrokristalična

Natrijev škroboglikolat (Tip A)

Magnezijev stearat

#### Film ovojnica tablete

OPADRY® bijeli, žuti, ružičasti<sup>1</sup>

karnauba vosak

Sastojci <sup>1</sup>OPADRY-ja:

hipromeloza

makrogol

polisorb 80

Bojila: titanijev dioksid E171 (sve jačine), željezov oksid, žuti E 172 (50 i 100 mg) i željezov oksid, crveni E172 (200 mg)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru), radi zaštite tableta od vlage.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

60 (6x10) filmom obloženih tableta u aluminij/aluminij (Al/Al) blisteru, pojedinačno pakiranih u kartonskoj kutiji.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o., Oreškovićeva 6H, 10 010 Zagreb

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Topamax 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-239773821

Topamax 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-610277393

Topamax 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-839682871

Topamax 200 mg filmom obložene tablete: HR-H-668959661

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. lipnja 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. studenoga 2015.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

28. ožujka 2024.