

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topiramat Teva 25 mg comprimate filmate

Topiramat Teva 50 mg comprimate filmate

Topiramat Teva 100 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține topiramat 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lecitină (conține ulei de soia), manitol (E 421).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

25 mg: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 6 mm, inscripționate cu "V1" pe o față.

50 mg: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis, inscripționate cu "V3" pe o față.

100 mg: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, inscripționate cu "V4" pe o față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Monoterapie, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, cu convulsii parțiale cu sau fără convulsii secundar generalizate și convulsii tonico-clonice primar generalizate.

Tratament adjuvant la copii cu vârsta peste 2 ani, adolescenți și adulți cu convulsii inițial parțiale cu sau fără generalizare secundară sau convulsii tonico-clonice primar generalizate și pentru tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

Topiramatul este indicat la adulți pentru prevenția cefaleei migrenoase după o evaluare atentă a posibilelor opțiuni de tratament alternativ. Topiramatul nu este destinat tratamentului în faza acută.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Generalități

Se recomandă ca terapia să fie inițiată cu o doză scăzută și ulterior să se facă ajustarea dozei până la o doză eficientă. Doza și rata de ajustare a dozei trebuie să fie stabilite în funcție de răspunsul clinic.

Topiramat Teva este disponibil sub formă de comprimate filmate care se recomandă să nu fie sfărâmate.

Nu este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale topiramatului pentru optimizarea tratamentului cu Topiramate Teva. În rare cazuri, adăugarea de topiramate la fenitoină poate necesita ajustarea dozei de fenitoină pentru a obține un rezultat clinic optim. Adăugarea sau excluderea fenitoinii și carbamazepinei la/din terapia adjuvantă cu Topiramate Teva poate necesita ajustarea dozei de Topiramate Teva.

Topiramate Teva poate fi luat fără să se țină cont de mese.

La pacienții cu sau fără antecedente de convulsii sau epilepsie, medicamentele antiepileptice, inclusiv topiramate, trebuie întrerupte treptat pentru a reduce la minim potențialul de declanșare a crizelor sau frecvența crescută a crizelor. În studiile clinice, dozele zilnice au fost reduse, la intervale săptămânale, cu câte 50-100 mg la adulții cu epilepsie și cu câte 25-50 mg la adulții tratați cu topiramate în doze de până la 100 mg/zi pentru prevenția migrenelor. În studiile clinice pediatrice, topiramatul a fost întrerupt treptat, în decursul unei perioade de 2-8 săptămâni.

### Monoterapia în epilepsie

#### *Generalități*

Când medicamentele antiepileptice (MAE) administrate concomitent sunt întrerupte pentru a se realiza monoterapia cu topiramate, atenția trebuie îndreptată asupra efectelor pe care această acțiune le-ar putea avea asupra controlului crizelor convulsive. Dacă nu este necesară din motive de siguranță o întrerupere bruscă a unui MAE administrat concomitent, se recomandă o întrerupere treptată, cu un coeficient de reducere de aproximativ o treime din doza de MAE administrată concomitent la fiecare 2 săptămâni.

Dacă administrarea medicamentelor ce acționează ca inductori enzimatici este întreruptă, concentrațiile de topiramate vor crește. O scădere a dozei de Topiramate Teva poate fi necesară dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

#### *Adulți*

Doza și creșterea treptată a acesteia trebuie stabilite în funcție de răspunsul clinic. Ajustarea dozei trebuie să înceapă cu administrarea a 25 mg seara timp de 1 săptămână. Dozajul trebuie apoi mărit la intervale de 1 sau 2 săptămâni prin creșteri de 25 sau 50 mg/zi, administrate în două prize separate. Dacă pacientul nu poate să tolereze schema de ajustare, se pot utiliza creșterea mai mici ale dozei sau se va mări intervalul între creșterile acesteia.

Doza țintă inițială recomandată pentru monoterapia cu topiramate la adulți este între 100 mg/zi și 200 mg/zi împărțite în 2 prize. Doza maximă zilnică recomandată este de 500 mg/zi, împărțită în 2 prize.

Unii pacienți cu forme refractare de epilepsie au tolerat monoterapia cu topiramate în doze de 1000 mg/zi. Aceste recomandări de dozaj se aplică tuturor adulților, inclusiv vârstnicilor, în absența unei afecțiuni renale.

#### *Copii și adolescenți (copii cu vârsta de peste 6 ani)*

Doza și creșterea treptată a dozei trebuie stabilite în funcție de răspunsul clinic. Tratamentul copiilor cu vârsta de peste 6 ani trebuie inițiat cu 0,5 până la 1 mg/kg, seara, pe parcursul primei săptămâni. Dozajul trebuie ulterior mărit la intervale de 1 sau 2 săptămâni prin creșteri cu 0,5 până la 1 mg/kg și zi, administrate în două prize separate. Dacă schema de ajustare a dozei nu este tolerată de copil, se pot utiliza creșteri mai mici ale dozei sau se va mări intervalul între creșterile acesteia.

Doza țintă inițială recomandată pentru monoterapia cu topiramate la copiii cu vârsta peste 6 ani este de 100 mg/zi, în funcție de răspunsul clinic (adică în jur de 2 mg/kg/zi la copiii cu vârsta între 6 și 16 ani).

### Terapie adjuvantă în epilepsie (convulsii parțiale cu sau fără generalizare secundară, convulsii tonicoclonice primar generalizate, sau convulsii asociate sindromului Lennox-Gastaut)

#### *Adulți*

Terapia trebuie inițiată cu o doză de 25-50 mg, administrată seara, timp de o săptămână. S-a raportat utilizarea de doze inițiale mai mici, dar aceasta nu a fost studiată în mod sistematic. Ulterior, la intervale de o

săptămână sau la două săptămâni, doza trebuie crescută cu 25-50 mg/zi și administrată în două prize separate. La unii pacienți poate fi eficace o doză unică pe zi.

În studiile clinice, ca terapie adjuvantă, cea mai mică doză eficace a fost stabilită la 200 mg. Doza zilnică obișnuită este de 200-400 mg, împărțită în două prize.

Aceste recomandări de dozaj se aplică tuturor adulților, inclusiv vârstnicilor, în absența unei afecțiuni renale (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți (copii cu vârsta peste 2 ani)*

Doza totală zilnică recomandată de topiramat ca terapie adjuvantă este de aproximativ 5 până la 9 mg/kg și zi, împărțită în două prize. Stabilirea treptată a dozei trebuie să înceapă de la o doză de 25 mg (sau mai puțin, pe baza unei variații de la 1 la 3 mg/kg și zi) administrată seara, în cursul primei săptămâni. Dozajul trebuie crescut ulterior la intervale de 1-2 săptămâni în trepte de la 1 la 3 mg/kg și zi (administrat în două doze separate), pentru a obține un răspuns clinic optim.

Au fost studiate doze zilnice de până la 30 mg/kg și zi și, în general, acestea au fost bine tolerate.

### Migrenă

#### *Adulți*

Doza totală zilnică recomandată de topiramat pentru prevenția cefaleei migrenoase este de 100 mg/zi administrată în două prize separate. Stabilirea treptată a dozei trebuie să înceapă cu doza de 25 mg, administrată seara, timp de o săptămână. Doza trebuie apoi mărită cu 25 mg/zi, la intervale de 1 săptămână. Dacă pacientul nu poate să tolereze schema de ajustare a dozei, se va crește intervalul dintre ajustarea dozelor. Unii pacienți pot observa o ameliorare la o doză totală zilnică de 50 mg/zi. Pacienților li s-a administrat o doză totală zilnică de până la 200 mg/zi. Această doză poate fi utilă unor pacienți; cu toate acestea, se recomandă prudență datorită unei incidențe crescute a reacțiilor adverse.

#### *Copii și adolescenți*

Topiramatul nu este recomandat pentru tratamentul sau prevenirea migrenei la copii și adolescenți datorită datelor limitate privind eficacitatea și siguranța.

### Recomandări generale privind doza de topiramat, în cazul grupelor speciale de pacienți

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $\leq 70$  ml/min), topiramatul trebuie administrat cu precauție deoarece clearance-ul plasmatic și renal sunt reduse. Subiecții cu insuficiență renală cunoscută au nevoie de o perioadă mai lungă pentru a ajunge la starea de echilibru pentru fiecare doză. Se recomandă utilizarea a jumătate din doza inițială, respectiv jumătate din doza de întreținere (vezi pct. 5.2).

Deoarece topiramatul este eliminat din plasmă prin hemodializă, la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal trebuie administrată o doză suplimentară de Topiramat Teva, echivalentă cu aproximativ jumătate din doza zilnică, în zilele în care se efectuează ședințele de hemodializă. Doza suplimentară trebuie administrată în două prize, la începutul și la finalul ședinței de hemodializă. Doza suplimentară poate fi diferită, în funcție de caracteristicile echipamentului de dializă utilizat.

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică forma moderată până la severă, topiramatul trebuie administrat cu precauție deoarece clearance-ul topiramatului este scăzut.

#### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici cu funcția renală normală nu este necesară ajustarea dozei.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la topiramat sau la oricare din excipienți enumerați la pct.6.1.

- Prevenția migrenei la femeile cu potențial fertil, dacă nu utilizează metode eficiente de contracepție.
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Dacă din punct de vedere medical este necesară întreruperea rapidă a tratamentului cu topiramate, se recomandă o monitorizare adecvată (vezi pct. 4.2 pentru detalii suplimentare).

Ca și în cazul altor medicamente antiepileptice, unii pacienți pot prezenta o creștere a frecvenței crizelor convulsive sau debutul unor noi tipuri de crize convulsive în timpul tratamentului cu topiramate. Aceste fenomene pot fi consecința unui supradozaj, unei scăderi a concentrațiilor plasmatice ale antiepilepticelor utilizate în asociere, evoluției bolii sau unui efect paradoxal.

Hidratarea adecvată pe parcursul utilizării topiramatului este foarte importantă. Hidratarea poate reduce riscul de nefrolitiază (vezi mai jos). Hidratarea adecvată înainte de și în timpul activităților cum ar fi exercițiile fizice sau expunerea la temperaturi ridicate poate reduce riscul apariției reacțiilor adverse legate de căldură (vezi pct. 4.8).

##### Oligohidroză

În asociere cu folosirea topiramatului a fost raportată oligohidroza (scăderea transpirației). Scăderea transpirației și creșterea temperaturii corporale pot să apară în special la copii expuși la temperaturi ambientale ridicate.

##### Tulburări de dispoziție/depresie

În timpul tratamentului cu topiramate, a fost observată o creștere a incidenței tulburărilor de dispoziție și a depresiei.

##### Suicid/idei de suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca topiramatul să prezinte un risc crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar.

În studiile clinice de tip dublu orb, evenimentele legate de suicid (EAS) (ideeație suicidară, tentative de suicid și suicid) au apărut cu o frecvență de 0,5% la pacienții tratați cu topiramate (46 din 8652 de pacienți tratați) și cu o incidență de aproximativ 3 ori mai mare decât la cei tratați cu placebo (0,2%, adică 8 din 4045 de pacienți tratați).

Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de ideeație suicidară sau comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

##### Nefrolitiază

Unii pacienți, mai ales cei cu predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut pentru formarea de calculi renali și alte semne și simptome asociate cum ar fi colici renale, durere renală sau durere în flanc.

Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hiper calciurie. Niciunul dintre acești factori de risc nu pot anticipa cu adevărat formarea de calculi în timpul tratamentului cu topiramate. În plus, pacienții care iau alte medicamente asociate cu apariția nefrolitiază pot prezenta un risc crescut.

### Scăderea funcției renale

La pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei  $\leq 70$  ml/min), topiramatul trebuie administrat cu precauție deoarece clearance-ul său plasmatic și renal este scăzut. Pentru recomandări specifice privind dozarea la pacienții cu insuficiență renală, vezi pct. 4.2 *Insuficiență renală*.

### Scăderea funcției hepatice

La pacienții cu insuficiență hepatică, topiramatul trebuie administrat cu precauție, deoarece clearance-ul topiramatului poate fi redus.

### Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Un sindrom ce constă din miopie acută asociată cu glaucom secundar cu unghi închis a fost raportat la pacienții care au urmat tratament cu topiramat. Simptomele includ scăderea acuității vizuale cu debut brusc și/sau durere oculară. La examenul oftalmologic se pot identifica miopie, îngustarea camerei anterioare, hiperemie oculară (ochi înroșiți) și creșterea presiunii intraoculare. Midriaza poate fi prezentă sau nu. Acest sindrom poate fi asociat cu revărsat supraciliar având ca rezultat deplasarea anterioară a cristalinului și a irisului, cu glaucom secundar cu unghi închis. Simptomele apar de obicei în termen de o lună de la începerea tratamentului cu topiramat. Spre deosebire de glaucomul primar cu unghi îngust, care este rar la persoanele sub 40 de ani, glaucomul secundar cu unghi închis asociat tratamentului cu topiramat a fost raportat la copii și adolescenți, precum și la adulți. Tratamentul include încetarea administrării topiramatului, cât mai rapid posibil după opinia medicului curant, precum și măsuri adecvate pentru reducerea presiunii intraoculare. Aceste măsuri au în general ca rezultat scăderea presiunii intraoculare.

Presiunea intraoculară crescută indiferent de etiologia acesteia, dacă este netratată, poate lăsa sechele grave, inclusiv pierderea permanentă a vederii.

Trebuie să se stabilească dacă pacienții cu istoric de afecțiuni oculare trebuie tratați cu topiramat.

### Acidoză metabolică

Acidoza metabolică hipercloremică, cu hiatus anionic (de exemplu scăderea valorilor bicarbonatului seric sub limitele normale în absența alcalozei respiratorii) este asociată tratamentului cu topiramat.

Această scădere a valorilor serice ale bicarbonatului se datorează efectului inhibitor al topiramatului asupra anhidrazei carbonice renale. În general, scăderea valorilor serice ale bicarbonatului se produce la începutul tratamentului, deși poate apărea în orice moment pe parcursul tratamentului. Aceste scăderi sunt de obicei ușoare până la moderate (scădere medie de 4 mmol/l la doze de 100 mg/zi sau mai mult la adulți și de aproximativ 6 mg/kg și zi la copii și adolescenți). Rareori, pacienții au avut de suferit în urma scăderii la valori sub 10 mmol/l. Afecțiunile sau tratamentele care predispun la acidoză (cum ar fi insuficiența renală, tulburări respiratorii grave, status epilepticus, diaree, intervenții chirurgicale, dietă cetogenă sau anumite medicamente) se pot adăuga efectului de scădere a valorilor serice ale bicarbonatului pe care îl are topiramatul.

Acidoza metabolică cronică crește riscul de formare a calculilor renali și potențial poate duce la osteopenie.

Acidoza metabolică cronică la copii și adolescenți poate reduce ritmul de creștere. Efectul topiramatului asupra sechelelor sistemului osos nu a fost investigat sistematic la copii și adolescenți sau la adulți.

În cursul tratamentului cu topiramat, în funcție de afecțiunile existente, se recomandă o investigație corespunzătoare, inclusiv a valorilor serice ale bicarbonatului.

Dacă sunt prezente semne sau simptome (de ex., respirație Küssmaul, dispnee, anorexie, greață, vărsături, oboseală excesivă, tahicardie sau aritmie), indici ai acidozei metabolice, se recomandă evaluarea concentrației de bicarbonat seric.

Dacă acidoza metabolică apare și persistă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu topiramat (prin diminuarea treptată a dozei).

Topiramatul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni sau tratamente care reprezintă un factor de risc pentru apariția acidozei metabolice.

### Suplimente nutriționale

Pe perioada tratamentului cu topiramat unii pacienți pot să piardă din greutate. Se recomandă monitorizarea pacienților în tratament cu topiramat pentru a observa scăderile în greutate. Dacă pacientul pierde din greutate în timpul tratamentului cu topiramat se poate recomanda un supliment dietetic sau creșterea aportului de alimente.

### Afectarea funcției cognitive

Afectarea cognitivă în epilepsie este multifactorială și poate fi datorată etiologiei de bază, datorită epilepsiei sau datorită tratamentului antiepileptic. Au existat cazuri raportate în literatură de afectare a funcției cognitive la adulții tratați cu topiramat, fapt ce a necesitat reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. În orice caz, studiile privind rezultatele cognitive la copii tratați cu topiramat sunt insuficiente și efectele acestuia în această privință încă trebuie elucidate.

### Femei aflate la vârsta fertilă

Topiramatul poate cauza afectarea fătului și restricții de creștere fetală (mic pentru vârsta gestațională și greutate mică la naștere) atunci când este administrat la o femeie gravidă. Datele din Registrul de sarcini expuse la medicamente antiepileptice din America de Nord pentru topiramat administrat în monoterapie, au demonstrat o creștere de aproximativ 3 ori a prevalenței malformațiilor congenitale majore (4,3%), comparativ cu un grup de referință, la care nu s-a administrat MAE (1,4%). În plus, datele din alte studii arată că, prin comparație cu administrarea în monoterapie, există un risc crescut de apariție a efectelor teratogene la utilizarea MAE în asociere.

Înainte de inițierea tratamentului cu topiramat la o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie efectuate teste de sarcină și recomandată o metodă contraceptivă foarte eficientă (vezi pct. 4.5). Pacienta trebuie informată complet asupra riscului asociat cu utilizarea topiramatului în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

### Excipienți

#### *Sodiu*

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

#### *Lecitină*

Topiramat Teva 50 mg și 100 mg comprimate filmate conține lecitină (conține ulei de soia). Pacienții alergici la alune sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectele topiramatului asupra altor medicamente antiepileptice

Adăugarea de Topiramat Teva la tratamentul cu alte medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, primidonă) nu are nici un efect asupra concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru, cu excepția unor cazuri izolate, la care asocierea topiramatului cu fenitoină poate determina o creștere a concentrației plasmatice a fenitoinii. Acest lucru este posibil datorită inhibării unei izoforme polimorfe a unei enzime specifice a (CYP2C19). În consecință, la orice pacient tratat cu fenitoină și care prezintă semne sau simptome clinice de toxicitate, concentrațiile plasmatice de fenitoină trebuie să fie monitorizate.

Un studiu de interacțiune farmacocinetică la pacienții cu epilepsie a indicat faptul că administrarea concomitentă de topiramat cu lamotrigină nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale lamotriginei la starea de echilibru, la doze de topiramat de 100 până la 400 mg/zi. În plus, nu a existat nicio schimbare în concentrațiile plasmatice ale topiramatului la starea de echilibru, în timpul administrării sau după întreruperea tratamentului cu lamotrigină (doză medie de 327 mg/zi).

Topiramatul inhibă enzima CYP 2C19 și poate interacționa cu alte medicamente metabolizate prin intermediul acestei enzime (de exemplu, diazepam, imipramină, moclobemidă, proguanil, omeprazol).

### Efectul altor medicamente antiepileptice asupra topiramatului

Fenitoina și carbamazepina scad valorile concentrației plasmatice a topiramatului. Introducerea sau întreruperea administrării de fenitoină sau carbamazepină în paralel cu tratamentul cu Topiramat poate

necesita o ajustare a dozei acestuia din urmă. Acest lucru trebuie să se facă prin ajustarea dozei până la obținerea efectului clinic. Introducerea sau întreruperea utilizării acidului valproic nu produce schimbări clinice semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale Topiramatului și, astfel, nu justifică ajustarea dozei de Topiramat. Rezultatele acestor interacțiuni sunt rezumate mai jos:

MAE administrat concomitent	Concentrația plasmatică a MAE	Concentrația plasmatică a topiramatului
Fenitoină	↔**	↓
Carbamazepină	↔	↓
Acid valproic	↔	↔
Lamotrigină	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidonă	↔	NS

↔ = fără efect asupra concentrației plasmatice (modificare ≤ 15%)

\*\* = concentrațiile plasmatice cresc la unii pacienți

↓ = concentrațiile plasmatice scad

NS = nu este studiat

MAE = medicament antiepileptic

#### Alte interacțiuni medicamentoase

##### *Digoxină*

Într-un studiu clinic cu doză unică, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a digoxinei a scăzut cu 12% datorită administrării concomitente de Topiramat Teva. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost stabilită. Când Topiramat Teva este introdus sau întrerupt la pacienții ce urmează un tratament cu digoxină, o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării de rutină a digoxinei serice.

##### *Deprimante ale activității SNC*

Administrarea concomitentă de topiramat și alcool etilic sau alte medicamente deprimante ale SNC nu a fost evaluată în studii clinice. Se recomandă ca topiramatul să nu fie utilizat concomitent cu alcoolul etilic sau cu alte medicamente deprimante ale SNC.

##### *Sunătoare (Hypericum perforatum)*

Un risc de concentrații serice scăzute, având ca rezultat o pierdere a eficacității, poate fi observat în cazul administrării concomitente de topiramat și sunătoare. Nu au fost realizate studii clinice care să evalueze această posibilă interacțiune.

##### *Contraceptive orale*

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși administrarea unui medicament contraceptiv oral combinat care conține 1 mg noretindronă (NET) plus 35 μg etinilestradiol (EE) concomitent cu topiramat, în doze de 50 până la 200 mg/zi, în absența altor medicamente, nu a fost asociată cu modificări statistic semnificative ale expunerii medii (ASC) pentru oricare dintre componentele contraceptivului oral. Într-un alt studiu, expunerea la EE a scăzut statistic semnificativ la doze de 200, 400, și 800 mg/zi (18%, 21% și respectiv, 30%) când topiramatul a fost administrat ca tratament adjuvant la pacienții epileptici tratați cu acid valproic. În ambele studii, topiramatul (de la 50- 200 mg/zi la voluntari sănătoși și 200-800 mg/zi la pacienți epileptici) nu a afectat în mod semnificativ expunerea la NET. Deși a existat o scădere dependentă de doză a expunerii la EE pentru dozele cuprinse între 200-800 mg/zi (la pacienții epileptici), nu a existat nicio modificare semnificativă dependentă de doză a expunerii la EE pentru dozele cuprinse între 50-200 mg/zi (la voluntari sănătoși). Semnificația clinică a modificărilor observate nu este cunoscută. Posibilitatea scăderii eficacității contraceptive și a creșterii frecvenței sângerărilor neregulate

trebuie luată în considerare la pacientele care utilizează medicamente contraceptive orale combinate împreună cu topiramat.

Pacientele care iau contraceptive ce conțin estrogen trebuie să semnaleze orice schimbare care apare în cursul menstruației. Eficacitatea contraceptivă poate fi scăzută chiar și în absența sângerărilor neregulate.

#### *Litiu*

La voluntarii sănătoși s-a observat o reducere (cu 18% pentru ASC) a expunerii sistemice la litiu în timpul administrării concomitente cu topiramat 200 mg pe zi. La pacienții cu tulburări bipolare, farmacocinetica litiului nu a fost influențată în timpul tratamentului cu topiramat în doză de 200 mg pe zi; totuși a fost observată o creștere a expunerii sistemice (cu 26% pentru ASC) în urma administrării dozelor de topiramat de până la 600 mg pe zi. Concentrația plasmatică a litiului trebuie monitorizată în timpul administrării concomitente cu topiramat.

#### *Risperidonă*

Studiile de interacțiune medicamentoasă, efectuate la voluntari sănătoși și pacienți cu tulburări bipolare, în cadrul cărora s-au administrat doze unice și doze repetate, au evidențiat rezultate similare. În timpul administrării concomitente cu topiramat, în doze crescânde de 100, 250 și 400 mg pe zi, s-a constatat o reducere a expunerii sistemice la risperidonă (administrată în intervalul de doze cuprinse între 1 și 6 mg pe zi) (reducere cu 16% și 33% a ASC la starea de echilibru, la doze de 250, respectiv de 400 mg pe zi). Oricum, s-au constatat modificări minime în farmacocinetica fracțiunii antipsihotice active totale (risperidonă plus 9-hidroxisperidonă) și nicio modificare a farmacocineticii 9-hidroxisperidonei. Nu s-au observat modificări semnificative clinic ale expunerii sistemice la risperidonă și 9-hidroxisperidonă sau topiramat. În cazul asocierii topiramatului la tratamentul cu risperidonă existent (1-6 mg pe zi), evenimentele adverse au fost raportate mult mai frecvent decât înaintea introducerii topiramatului în doze de 250-400 mg pe zi (90%, respectiv 54%). Cele mai frecvente EA în cazul asocierii topiramatului la tratamentul cu risperidonă au fost: somnolență (27% și 12%), parestezii (22% și 0%) și greață (18%, respectiv 9%).

#### *Hidroclorotiazidă*

Un studiu de interacțiune medicamentoasă efectuat la voluntari sănătoși a evaluat parametrii farmacocinetici ai HCTZ (25 mg la 24h) și ai topiramatului (96 mg la 12h), la starea de echilibru plasmatic, atunci când HCTZ a fost administrată singură sau concomitent cu topiramatul. Rezultatele acestui studiu au indicat că  $C_{max}$  a topiramatului a crescut cu 27% și ASC a crescut cu 29% când HCTZ a fost asociată tratamentului cu topiramat. Semnificația clinică a acestui rezultat este necunoscută. Asocierea HCTZ la tratamentul cu topiramat poate necesita o ajustare a dozei de topiramat. Parametrii farmacocinetici ai HCTZ la starea de echilibru nu au fost influențati semnificativ de administrarea concomitentă de topiramat. Rezultatele analizelor de laborator au arătat o scădere a concentrației plasmatice de potasiu după administrarea de topiramat sau HCTZ, care este mai accentuată atunci când HCTZ și topiramatul sunt administrate concomitent.

#### *Metformină*

Un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la voluntari sănătoși a evaluat parametrii farmacocinetici ai metforminei și topiramatului la starea de echilibru când metformina a fost administrată în monoterapie sau simultan cu topiramatul. Rezultatele acestui studiu au indicat că valorile medii ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-12h}$  pentru metformină au crescut cu 18% și respectiv 25% în timp ce media CL/F a scăzut la 20% când metformina a fost administrată concomitent cu topiramatul. Topiramatul nu a afectat  $t_{max}$  al metforminei. Semnificația clinică a efectului topiramatului asupra farmacocineticii metforminei este neclară. Clearance-ul plasmatic după administrare orală a topiramatului pare să fie redus când se administrează împreună cu metformina. Mărirea modificării clearance-ului este necunoscută. Semnificația clinică a efectului metforminei asupra farmacocineticii topiramatului este neclară.

Când Topiramat Teva este adăugat sau întrerupt la pacienții ce sunt în tratament cu metformin, atenția trebuie îndreptată către monitorizarea de rutină pentru a ține sub control evoluția bolii diabetice.

#### *Pioglitazonă*

Un studiu de interacțiune medicamentoasă, realizat la voluntari sănătoși, a evaluat farmacocinetica la starea de echilibru a topiramatului și pioglitazonei, administrate în monoterapie și concomitent. S-a observat o scădere cu 15% a ASC  $\tau_{ss}$  a pioglitazonei, fără nicio modificare a  $C_{max,ss}$ . Aceste rezultate nu au fost



semnificative statistic. Mai mult, s-a observat o scădere cu 13%, respectiv 16% a valorilor  $C_{max,ss}$  și  $ASC_{\tau,ss}$  ale metabolitului activ hidroxi-, precum și o scădere cu 60% a valorilor  $C_{max,ss}$  și  $ASC_{\tau,ss}$  ale metabolitului activ ceto-. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate. Atunci când se adaugă topiramat la terapia cu pioglitazonă sau când pioglitazona este adăugată la terapia cu topiramat, trebuie acordată o atenție deosebită monitorizării de rutină a pacienților, pentru un control adecvat al statusului diabetului zaharat.

#### *Gliburidă*

În cadrul unui studiu de interacțiune medicamentoasă, realizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, s-a evaluat farmacocinetica la starea de echilibru a gliburidei (5 mg pe zi), administrată în monoterapie și concomitent cu topiramat (150 mg pe zi). S-a constatat o reducere cu 25% a  $ASC_{24}$  a gliburidei, în timpul administrării de topiramat. De asemenea, a scăzut expunerea sistemică la metabolii activi ai gliburidei, 4-*trans*-hidroxi-gliburidă (M1) și 3-*cis*-hidroxi-gliburidă (M2), cu 13%, respectiv 15%. Farmacocinetica la starea de echilibru a topiramatalui nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu gliburidei.

Când topiramatul se adaugă la tratamentul cu gliburidă sau gliburida se adaugă la tratamentul cu topiramat, trebuie efectuată o monitorizare atentă, pentru a se asigura un control adecvat al statusului diabetului zaharat.

#### Alte forme de interacțiune

##### *Medicamente care predispun la nefrolitiază*

Topiramat, administrat concomitent cu alte medicamente care predispun la nefrolitiază, poate crește riscul de nefrolitiază. În timpul utilizării de topiramat, medicamentele de acest tip trebuie evitate, deoarece pot să genereze un mediu fiziologic care să crească riscul de formare a calculilor renali.

##### *Acid valproic*

Administrarea concomitentă de topiramat și acid valproic a fost asociată cu hiperamoniemie, cu sau fără encefalopatie, la pacienții care au tolerat numai unul dintre medicamente, administrat în monoterapie. În majoritatea cazurilor, simptomele și semnele s-au remis odată cu întreruperea unuia dintre medicamente. Această reacție adversă nu este determinată de o interacțiune farmacocinetică. Nu s-a stabilit asocierea hiperamonemiei cu administrarea de topiramat în monoterapie sau cu tratamentul concomitent cu alte medicamente antiepileptice.

La utilizarea concomitentă a topiramatalui cu acid valproic (AVP) a fost raportată hipotermie, definită ca scăderea neintenționată a temperaturii bazale sub 35°C, atât asociată cu hiperamonemie cât și în absența ei. Această reacție adversă poate apărea la pacienții tratați concomitent cu topiramat și valproat, după începerea tratamentului cu topiramat sau după creșterea dozei zilnice de topiramat.

##### *Studii suplimentare de interacțiune farmacocinetică a medicamentelor*

S-au realizat studii clinice pentru evaluarea interacțiunilor farmacocinetice potențiale între topiramat și alte medicamente. Mai jos sunt prezentate pe scurt modificările valorilor  $C_{max}$  sau  $ASC$ , ca urmare a interacțiunilor. În cea de-a doua coloană (concentrația plasmatică a medicamentului administrat concomitent) este descris efectul asupra concentrației plasmatice a medicamentului administrat concomitent, prezentat în prima coloană, atunci când se adaugă topiramat. În cea de-a treia coloană (concentrația plasmatică a topiramatalui) este descris modul în care este modificată concentrația plasmatică a topiramatalui ca urmare a administrării concomitente a unuia dintre medicamentele enumerate în prima coloană.

#### **Rezumatul rezultatelor din cadrul studiilor suplimentare de farmacocinetică privind interacțiunile medicamentoase**

<b>Medicament administrat concomitent</b>	<b>Concentrația plasmatică a medicamentului administrat concomitent<sup>a</sup></b>	<b>Concentrația plasmatică a topiramatalui<sup>a</sup></b>
Amitriptilină	↔ creștere cu 20% a $C_{max}$ și $ASC$ ale metabolitului nortriptilină	NS

Dihidroergotamină (administrare orală și subcutanată)	↔	↔
Haloperidol	↔ creștere cu 31% a ASC a metabolitului obținut prin reacția de reducere	NS
Propranolol	↔ creștere cu 17% a $C_{max}$ a 4-OH propranololului (topiramat 50 mg la intervale de 12 h)	creștere cu 9% și 16% a $C_{max}$ creștere cu 9% și 17% a ASC (40 mg și respectiv 80 mg propranolol la intervale de 12 h)
Sumatriptan (administrare orală și subcutanată)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	Scădere cu 25% a ASC pentru diltiazem și scădere cu 18% a DEA și ↔ pentru DEM*	Creștere cu 20% a ASC
Venlafloxină	↔	↔
Flunarizină	Creștere cu 16% a ASC (topiramat 50 mg la 12 h) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> valorile exprimate în procente (%) reprezintă modificări ale valorii medii de  $C_{max}$  sau ASC față de tratamentul în monoterapie

↔fără efect asupra valorilor  $C_{max}$  și ASC (modificări < 15 %) ale compușilor de bază

NS = nu este studiat

\*DEA= dez-acetil-diltiazem DEM= N-demetil-diltiazem

<sup>b</sup>ASC a flunarizinei a crescut cu 14% la subiecții tratați cu flunarizină în monoterapie. Creșterea expunerii poate fi atribuită acumulării de medicament din timpul obținerii stării de echilibru.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Risc legat de topiramat

Studiile efectuate la șoareci, șobolani și iepuri au demonstrat efecte teratogene ale topiramatului (vezi pct. 5.3). La șobolani, topiramatul traversează bariera placentară.

La oameni, topiramatul traversează placenta, concentrații similare fiind raportate în sângele din cordonul ombilical și în sângele matern.

Datele clinice din registrele de sarcină indică faptul că copiii expuși monoterapiei cu topiramat au demonstrat:

- O creștere a incidenței malformațiilor congenitale majore (în special cheiloschizis/palatoschizis, hipospadias și anomalii ce implică diverse sisteme ale corpului) la expunerea în timpul primului trimestru de sarcină. Datele registrului de sarcini din America de Nord pentru monoterapia cu topiramat au demonstrat o creștere de 3 ori a incidenței prevalenței malformațiilor congenitale majore (4,3%), comparativ cu incidența raportată la grupul de referință, care nu a fost tratat cu MAE (1,4%). În plus, datele din alte studii indică posibilitatea existenței unui risc crescut de apariție a efectelor teratogene asociate cu utilizarea MAE în terapie de asociere, comparativ cu administrarea lor în monoterapie. Riscul a fost raportat ca fiind dependent de doză; efectele au fost observate la toate dozele. La femeile la care s-a administrat topiramat, care au avut un copil cu o malformație congenitală, se pare că există un risc crescut de malformații la sarcinile ulterioare atunci când sunt expuse la topiramat.

- Prevalența greutății mici la naștere (< 2500 grame) a fost mai mare comparativ cu grupul de referință.

- O prevalență crescută pentru vârsta gestațională mică (SGA; definește greutatea la naștere sub a 10-a percentilă corectată pentru vârsta gestațională, diferențiați pe sexe). Consecințele pe termen lung ale rezultatelor SGA-ului nu pot fi determinate.

### Indicația de epilepsie

În cursul sarcinii, topiramatul trebuie prescris după ce femeia a fost complet informată despre riscurile cunoscute ale epilepsiei necontrolate pentru sarcină și riscul potențial al medicamentului pentru făt.

### Indicația de prevenție a migrenei

Topiramatul este contraindicat în sarcină și la femeile de vârstă fertilă, dacă nu se utilizează o metodă eficace de contracepție (vezi pct. 4.3 și 4.5 Interacțiuni cu contraceptivele orale).

### Alăptarea

Studiile efectuate la animale au dovedit că topiramatul se elimină în laptele matern. Eliminarea topiramatului în laptele uman nu a fost evaluată în studii controlate. Observații limitate la paciente sugerează o eliminare în proporție mare a topiramatului în laptele matern. Efectele care au fost observate la nou-născuții/sugarii alăptați ale căror mame au primit tratament, includ diaree, somnolență, iritabilitate și creștere neadecvată în greutate. Deoarece multe medicamente sunt eliminate în laptele matern, Prin urmare, trebuie să se decidă dacă se întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu topiramat, luând în considerare importanța medicamentului pentru mamă (vezi pct. 4.4).

### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Topiramat are o influență slabă până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Topiramat acționează la nivelul sistemului nervos central și poate produce somnolență, amețeli și alte simptome asociate. De asemenea, poate produce tulburări vizuale și/sau vedere încețoșată. Aceste reacții adverse pot fi potențial periculoase la pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje, în special până când reactivitatea individuală a pacientului la medicament este stabilită.

### 4.8 Reacții adverse

Siguranța administrării topiramatului a fost evaluată din baza de date a unor studii clinice ce au inclus 4111 pacienți (3182 în tratament cu topiramat și 929 cu placebo) care au participat în 20 de studii clinice de tip dublu-orb și respectiv 2847 pacienți care au participat în 34 de studii clinice deschise, cu topiramat ca tratament adjuvant pentru convulsiile tonico-clonice primar generalizate, convulsiile parțiale, convulsiile asociate sindromului Lennox-Gastaut, monoterapie în tratamentul epilepsiei nou sau recent diagnosticată sau în prevenția migrenei. Majoritatea RA au fost ușoare până la moderate ca severitate. RA identificate în studiile clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață (după cum e indicat de “\*”) sunt enumerate în Tabelul 1, după incidența lor în studiile clinice. Frecvențele atribuite sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente  $\geq 1/10$

Frecvente  $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$

Mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$

Rare  $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

Cele mai frecvente RA (cele cu o incidență  $> 5\%$  și mai frecvente decât cele observate cu placebo, la cel puțin o indicație în studiile clinice controlate, de tip dublu-orb, cu topiramat) sunt: anorexie, scăderea apetitului alimentar, bradifrenie, depresie, tulburări de vorbire expresivă, insomnie, coordonare anormală, tulburări de atenție, amețeli, disartrie, disgeuzie, hipoestezie, letargie, afectarea memoriei, nistagmus, parestezie, somnolență, tremor, diplopie, vedere încețoșată, diaree, greață, oboseală, iritabilitate și scădere în greutate.

Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută

<b>organe</b>					
Investigații diagnostice	Scădere în greutate	Creștere în greutate*	Prezența de cristale în urină, test anormal pentru mersul în tandem, scăderea numărului de leucocite din sânge	Scăderea valorilor sanguine ale bicarbonatului	
Tulburări cardiace			Bradicardie, bradicardie sinusală, palpitații,		
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie	Leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie, eozinofilie	Neutropenie*	
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie, somnolență amețeli	Tulburări de atenție, tulburări de memorie, amnezie, tulburări cognitive, tulburări mintale, afectarea abilităților psihomotorii, convulsii, coordonare anormală, tremor, letargie, hipoestezie, nistagmus, disgeuzie, tulburări de echilibru, dizartrie, tremor de intenție, sedare	Reducerea stării de conștiință, convulsii de tip grand mal, defect al câmpului vizual, convulsii parțiale complexe, tulburări de vorbire, hiperactivitate psihomotorie, sincopă, tulburări senzoriale, hipersomnie, afazie, vorbire repetitivă, hipokinezie, dischinezie, amețea posturală, somn de calitate slabă, senzație de arsură, pierderea acuității senzoriale, parosmie, sindrom cerebelos, disestezie, hipogeuzie, stupoare, stângăcie, aura, ageuzie, disgrafie, disfazie, neuropatie periferică, presincopă, distonie, furnicături.	Apraxie, tulburări ale ritmului circadian de somn, hiperestezie, hipoosmie, anosmie, tremor esențial, akinezie, absența răspunsului la stimuli	
Tulburări oculare		Vedere încețoșată, diplopie, tulburări de vedere	Reducerea acuității vizuale, scotom, miopie*, senzații anormale în ochi*, xeroftalmie, fotofobie, blefarospasm, lăcrimare excesivă, fotopsie, midriază, presbiopie	Cecitate unilaterală, cecitate tranzitorie, glaucom, tulburări de acomodare, tulburarea percepției vizuale în profunzime, scotom	Glaucom cu unghi închis*, maculopatie*, tulburări de mișcare a ochilor*, uveită.

				scintilant edemul pleoapelor* hemeralopie nocturnă, ambliopie	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij, tinitus, otalgie,	Surditate, surditate unilaterală, surditate neurosenzorială, disconfort auricular, deficiență de auz		
Tulburări hepatobiliare				Hepatită, insuficiență hepatică	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee, epistaxis, congestie nazală, rinoree	Dispnee de efort, hipersecreție sinusală paranasală, disfonie		Tuse
Tulburări gastro- intestinale	Greutăți, diaree,	Vărsături, constipație, dureri în etajul abdominal superior, dispepsie, dureri abdominale, uscăciunea gurii, disconfort la nivelul stomacului, parestezie orală, gastrită, disconfort abdominal	Pancreatită, flatulență, boală de reflux gastroesofagian, durere în etajul abdominal inferior, hipoestezie orală, sângerare gingivală, distensie abdominală, disconfort epigastric, sensibilitate abdominală, hipersecreție salivară, durere orală, halitoză, glosodinie		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Nefrolitiază , polakiurie,dis urie	Calcul urinar, incontinență urinară, hematurie, incontinență, micțiune imperioasă, colici renale, durere renală	Calcul ureteral, acidoză tubulară renală*	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie, erupție cutanată tranzitorie, prurit	Anhidroză, hipoestezie facială, urticarie, eritem, prurit generalizat, erupții cutanate maculare, modificarea culorii tegumentelor, dermatită alergică, umflarea	Sindrom Stevens- Johnson*, eritem multiform*, miros anormal al pielii, edem periorbital*, urticarie localizată	Necroliză epidermică toxică*

			feței		
Tulburări musculoschel etice și ale țesutului conjunctiv		Artralгии, spasme musculare, mialгии, crampe musculare, slăbiciune musculară, dureri toracice musculo-scheletice	Edem articular*, rigiditate musculo-scheletică, durere în flancuri, oboseală musculară	Senzație de disconfort la nivelul membrelor*	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie, scăderea apetitului alimentar	Acidoză metabolică, hipokaliemie, creșterea apetitului alimentar, polidipsie	Acidoză hipercloremică	
Infecții și infestări	Rinofaringită*				
Tulburări vasculare				Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială bufeuri	Fenomenul Raynaud
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Pirexie, astenie, iritabilitate, tulburări de mers, senzație anormală, stare generală de rău	Hipertermie, sete, simptome asemănătoare gripei*, lentoare, extremități reci, senzație de ebrietate, senzație de nervozitate	Edem al feței, calcinoză	
Circumstanțe sociale			Dificultăți de învățare		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			Edem alergic*, edem conjunctival*
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Disfuncție erectilă, disfuncție sexuală		
Tulburări psihice	Depresie	Bradifrenie, insomnie, tulburări ale limbajului expresiv, anxietate, stare de confuzie, dezorientare, agresivitate, dispoziție modificată,	Ideație suicidară, tentativă de suicid, halucinații, tulburare psihotică, halucinații auditive, halucinații vizuale, apatie, lipsa discursului spontan, tulburări de somn, labilitate afectivă, scăderea libidoului,	Manie, tulburări de panică, sentiment de disperare*, hipomanie	

		agitație, schimbări de dispoziție, dispoziție depresivă, furie, comportament anormal	neliniște, plâns, disfemie, dispoziție euforică, paranoia, perseverare, atac de panică, stare de tristețe, tulburări de lectură, insomnie de adormire, aplatizare afectivă, gândire anormală, pierderea libidoului, indiferență, insomnie de menținere, atenție scăzută, trezire dimineața devreme, reacție de panică, stare euforică.		
--	--	---	--	--	--

\* indentificată ca RA în timpul raportărilor spontane de după punerea pe piață. Frecvența sa a fost calculată pe baza datelor din studiile clinice.

Malformații congenitale și restricții de creștere fetală (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6)

#### Copii și adolescenți

Reacții adverse raportate mai frecvent (de  $\geq 2$  ori) la copii decât la adulți în studii clinice controlate, de tip dublu-orb, includ:

- scăderea apetitului alimentar
- creșterea apetitului alimentar
- acidoză hipercloremică
- hipokaliemie
- tulburări de comportament
- agresivitate
- apatie
- insomnie inițială
- ideație suicidară
- perturbări ale atenției
- letargie
- tulburarea ritmului circadian al somnului
- somn de slabă calitate
- lăcrimare în exces
- bradicardie sinusală
- senzație anormală
- perturbarea mersului

Reacții adverse care au fost raportate la copii, dar nu la adulți în studii controlate de tip dublu-orb includ:

- eozinofilie
- hiperactivitate psihomotorie
- vertij
- vărsături
- hipertermie
- febră
- dificultăți de învățare

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

#### Semne și simptome:

S-au raportat cazuri de supradozaj cu topiramate. Semnele și simptomele au inclus convulsii, stare de somnolență, tulburări de vorbire, vedere încețoșată, diplopie, tulburări de gândire, letargie, coordonare anormală, stupoare, hipotensiune arterială, durere abdominală, agitație, amețeli și depresie. Consecințele clinice nu au fost severe în majoritatea cazurilor, dar au fost raportate și decese după supradozaj cu mai multe medicamente, inclusiv topiramate.

Supradozajul de topiramate poate avea ca rezultat acidoză metabolică severă (vezi punctul 4.4).

#### Tratament:

În supradozajul acut cu topiramate, dacă ingestia este recentă, stomacul trebuie golit imediat prin lavaj gastric sau prin inducerea vărsăturilor. Cărbunele activat este dovedit ca un adsorbant al topiramatului *in vitro*. Tratamentul trebuie să fie de susținere a funcțiilor vitale și pacientul trebuie să fie bine hidratat. Hemodializa s-a dovedit a fi un mijloc eficace de eliminare a topiramatului din organism.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte antiepileptice, preparate antimigrenoase, codul ATC: N03AX11

Topiramatul este clasificat ca un monozaharid sulfamat substituit. Mecanismul precis prin care topiramatul își exercită efectele anticonvulsivante și prin care acționează în prevenția migrenei nu sunt cunoscute. Studiile electrofiziologice și biochimice pe culturi de neuroni au identificat trei proprietăți care pot contribui la eficacitatea antiepileptică a topiramatului.

Potențialele de acțiune generate repetitiv printr-o depolarizare susținută a neuronilor au fost blocate de topiramate în funcție de timp, efect sugestiv pentru o acțiune de blocare a canalului de sodiu dependentă de stare. Topiramatul a crescut frecvența la care  $\gamma$ -aminobutiratul (GABA) a activat receptorii GABAA, și a potențat capacitatea GABA de a induce un flux de ioni de clor în neuroni, sugerând faptul că topiramatul potențează activitatea acestui neurotransmițător cu rol inhibitor.

Acest efect nu a fost blocat de flumazenil, un antagonist al benzodiazepinelor și nici topiramatul nu a prelungit durata în care canalul de clor este deschis, diferențiind topiramatul de barbituricele care modulează receptorii GABAA.

Deoarece profilul antiepileptic al topiramatului diferă semnificativ de cel al benzodiazepinelor, acesta poate modula un subtip de receptor GABAA care nu are afinitate pentru benzodiazepine. Topiramatul a antagonizat capacitatea kainatului de activare a subtipului kainat/AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-acid propionic) al receptorului aminoacidului (glutamat) excitator, dar nu a avut un efect clar asupra activității N-metil-D-aspartat (NMDA) asupra subtipului de receptor NMDA. Aceste efecte ale



topiramatul au fost dependente de concentrație, la valori cuprinse între 1  $\mu\text{M}$  și 200  $\mu\text{M}$ , cu minimum de activitate observată în intervalul 1  $\mu\text{M}$  până la 10  $\mu\text{M}$ .

În plus, topiramatul inhibă unele izoenzime ale anhidrazei carbonice. Acest efect farmacologic este mult mai slab decât acela al acetazolamidei, un inhibitor cunoscut al anhidrazei carbonice, și nu este considerat o componentă majoră a activității antiepileptice a topiramatului.

În studiile la animale, topiramatul demonstrează activitate anticonvulsivantă în testele de convulsii maximale induse de electroșoc (CME) la șobolani și șoareci și este eficient în modelele de epilepsie la rozătoare, care includ convulsii tonice și de tip absență la șobolani cu epilepsie spontană (ŞES) precum și convulsii tonice și clonice induse la șobolani prin stimularea amigdalei sau prin ischemie globală. Topiramatul are o eficacitate redusă în blocarea convulsiilor clonice induse de pentilentetrazol, antagonist al receptorului GABAA.

Studiile efectuate la șoareci prin administrarea concomitentă de topiramat și carbamazepină sau fenobarbital au demonstrat o activitate anticonvulsivantă sinergică, în timp ce asocierea cu fenitoină a demonstrat o activitate anticonvulsivantă aditivă. În studiile, controlate, cu topiramat ca tratament adjuvant nu a fost demonstrată nicio corelație între concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru ale topiramatului și eficacitatea sa clinică. Nu a fost adusă nicio dovadă de instalare a toleranței la om.

#### Convulsii de tip absență

Rezultatele a două studii (CAPSS-326 și TOPMAT-ABS\_001) au arătat că tratamentul cu topiramat nu reduce frecvența convulsiilor de tip absență.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Formele farmaceutice de comprimat filmat și de capsulă sunt bioechivalente.

Profilul farmacocinetic al topiramatului în comparație cu alte medicamente antiepileptice arată un timp de înjumătățire plasmatică lung, o farmacocinetică lineară, predominant cu clearance renal, absența unei legări semnificative de proteine și lipsa metaboliților activi relevanți din punct de vedere clinic.

Topiramatul nu este un inductor puternic al enzimelor ce metabolizează medicamentele, poate fi administrat fără să se țină seama de mese, monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice de topiramat nu este necesară. În studiile clinice, nu a existat o relație de concordanță între concentrațiile plasmatice și eficacitatea sau reacțiile adverse ale medicamentului.

#### Absorbție

Topiramatul este absorbit rapid și în mod satisfăcător. După administrarea pe cale orală de 100 mg topiramat la subiecți sănătoși, o concentrație plasmatică maximă ( $C_{\text{max}}$ ) de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a fost obținută în decurs de 2 până la 3 ore ( $T_{\text{max}}$ ).

Pe baza radioactivității decelate în urină gradul mediu de absorbție a 100 mg de  $^{14}\text{C}$ -topiramat administrat oral a fost de cel puțin 81%. Alimentele nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra biodisponibilității topiramatului.

#### Distribuție

În general, o proporție de 13 până la 17% din topiramat este legată de proteinele plasmatice. S-a observat un situs de legare a topiramatului, de capacitate redusă, în/pe eritrocite, care este saturabil la concentrații plasmatice de peste 4  $\mu\text{g/ml}$ . Volumul mediu de distribuție a variat invers proporțional cu doza. Volumul mediu aparent de distribuție a fost de 0,80 până la 0,55 l/kg pentru o doză unică de la 100 la 1200 mg. S-a observat o influență a sexului pacientului asupra volumului de distribuție, cu valori pentru femei de circa 50% din valoarea pentru bărbați. Acesta a fost atribuit procentajului mai mare de țesut adipos din organismul pacienților de sex feminin și nu are o consecință clinică.

#### Metabolizare

Topiramatul nu este metabolizat extensiv (~20%) la voluntarii sănătoși. Este metabolizat până la 50% la pacienții care urmează tratament antiepileptic concomitent cu inductori cunoscuți ai enzimelor implicate în

metabolizarea medicamentului. Șase metaboliți, formați prin hidroxilare, hidroliză și glucuronoconjugare, au fost izolați, caracterizați și identificați din plasmă, urină și fecale umane. Fiecare metabolit reprezintă mai puțin de 3% din totalul radioactivității excretată în urma administrării de <sup>14</sup>C-topiramat. Doi metaboliți, care au păstrat cea mai mare parte din structura de topiramat, au fost testați și s-a constatat că aveau activitate anticonvulsivantă redusă sau absentă.

#### Eliminare

La oameni, principala cale de eliminare a topiramatului nemodificat și a metaboliților săi este prin rinichi (cel puțin 81% din doză). Aproximativ 66% dintr-o doză de <sup>14</sup>C-topiramat a fost excretată nemodificată în urină în decurs de patru zile. După administrarea de două ori pe zi a unei doze de 50 mg și de 100 mg topiramat, clearance-ul renal mediu a fost de aproximativ 18 ml/min și de, respectiv, 17 ml/min. Există dovezi de reabsorbție tubulară renală a topiramatului. Acest lucru este confirmat de studii efectuate la șobolani, unde topiramatul a fost administrat concomitent cu probenecid, și s-a observat o creștere semnificativă în clearance-ul renal al topiramatului. În general, clearance-ul plasmatic la om este de aproximativ 20 până la 30 ml/min după administrarea orală.

Concentrațiile plasmatice de topiramat au o variabilitate scăzută între subiecți și, prin urmare, acesta are o farmacocinetică previzibilă. Farmacocinetica topiramatului este lineară cu un clearance plasmatic ce rămâne constant și aria sub curba concentrației plasmatice crește direct proporțional cu doza, la doze orale unice între 100 și 400 mg, la subiecții sănătoși. La pacienții cu o funcție renală normală este nevoie de 4 până la 8 zile pentru a ajunge la o stare de echilibru a concentrației plasmatice. Valoarea medie a C<sub>max</sub> în urma dozelor orale repetate de 100 mg, administrate de două ori pe zi la subiecți sănătoși a fost de 6,76 μg/ml. După administrarea de doze repetate de 50 mg și 100 mg de topiramat de două ori pe zi, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 21 de ore.

Administrarea în doze repetate de topiramat, de la 100 până la 400 mg de două ori pe zi, concomitent cu fenitoina sau carbamazepina arată creșteri proporționale cu doza ale concentrațiilor plasmatice ale topiramatului.

Clearance-ul plasmatic și renal pentru topiramat sunt reduse la pacienții cu insuficiență renală (CLCR ≤ 60 ml/min), și clearance-ul plasmatic este scăzut la pacienții cu insuficiență renală în stadiul terminal al bolii. În consecință, sunt de așteptat concentrații plasmatice la starea de echilibru mai mari pentru o doză dată la pacienții cu insuficiență renală în comparație cu pacienții cu funcție renală normală. Topiramatul este eficace eliminat din plasmă prin hemodializă.

Clearance-ul plasmatic al topiramatului este scăzut la pacienții cu insuficiență hepatică de la moderată până la severă.

Clearance-ul plasmatic al topiramatului este nemodificat la pacienții vârstnici în absența afecțiunilor renale.

#### Copii și adolescenți (farmacocinetica, până la vârsta de 12 ani)

Farmacocinetica topiramatului la copii, la fel ca și la adulții la care se administrează un tratament adjuvant, este lineară, cu clearance independent de doză și concentrații plasmatice la starea de echilibru care cresc proporțional cu doza. Totuși, copiii au un clearance mai rapid și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai scurt. În consecință, concentrațiile plasmatice ale topiramatului pentru aceeași doză în mg/kg pot fi mai scăzute la copii în comparație cu adulții. Ca la adulți, medicamentele antiepileptice cu rol inductor pentru enzimele hepatice reduc concentrațiile plasmatice la starea de echilibru.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cadrul studiilor non-clinice de fertilitate, în ciuda toxicității materne și paterne în cazul administrării unor doze reduse de 8 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte asupra fertilității, la masculii sau femelele de șobolan cărora li s-au administrat doze de până la 100 mg/kg și zi.

În cadrul studiilor preclinice, topiramatul a demonstrat că are efecte teratogene la speciile studiate (șoareci, șobolani și iepuri). La șoareci, s-a observat o reducere a greutateii fetale și a osificării scheletale în cazul

dozelor de 500 mg/kg și zi, corelate cu toxicitate maternă. Numărul total de malformații fetale la șoareci a crescut la toate grupurile cărora li s-a administrat medicamentul (20, 100 și 500 mg/kg și zi).

La șobolani a fost observată toxicitate maternă și embrio/fetală în funcție de doză (reducerea greutateii fetale și/sau a osificării scheletale) chiar și în cazul dozelor reduse de 20 mg/kg și zi cu efecte teratogene (defecte ale membrilor și ale degetelor) la doze de 400 mg/kg și zi sau mai mult. La iepuri, a fost observată toxicitate maternă corelată cu doza chiar și la 10 mg/kg și zi cu toxicitate embrio/fetală (letalitate crescută) chiar și în cazul dozelor de 35 mg/kg și zi, și efecte teratogene (malformații vertebrale și ale coastelor) la doze de 120 mg/kg și zi.

Efectele teratogene observate la șobolani și iepuri au fost similare celor observate în cazul inhibitorilor de anhidrază carbonică, care nu au fost asociate cu malformații la om. Efectele asupra creșterii au fost exprimate și printr-o greutate scăzută la naștere și pe perioada de alăptare în cazul puilor din femele de șobolan tratate cu 20 sau 100 mg/kg și zi pe perioada de gestație și de alăptare. La șobolani, topiramatul traversează bariera placentară.

La șobolani tineri, administrarea zilnică pe cale orală de topiramat în doze de până la 300 mg/kg și zi pe perioada de dezvoltare corespunzătoare sugarului, copilăriei și adolescenței a avut ca rezultat toxicități similare celor observate la animalele adulte (reducerea consumului de hrană cu reducerea creșterii în greutate, hipertrofie centrolobulară hepatocelulară). Nu au existat efecte relevante asupra creșterii osului lung (tibia) sau a densității minerale osoase (femorale), asupra dezvoltării reproductive și din perioada anterioară înțărării, asupra dezvoltării neurologice (inclusiv evaluări ale memoriei și procesului de învățare), asupra împerecherii și fertilității sau a parametrilor histerotomiei.

În cadrul unei baterii de teste *in vitro* și *in vivo* cu privire la mutagenitate, topiramatul nu a demonstrat potențial genotoxic.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

*Nucleul comprimatului:*

Manitol (E 421)

Amidon pregelatinizat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

*Filmul comprimatului de 25 mg:*

Opadry II 85F18422, alb (alcol polivinilic, dioxid de titan (E 171), macrogol 3350, tale)

*Filmul comprimatului de 50 mg:*

Opadry II 85G32312, galben (alcol polivinilic, talc, dioxid de titan (E 171), macrogol 3350, lecitină (soia) (E 322), oxid galben de fer (E 172))

*Filmul comprimatului de 100 mg:*

Opadry II 85G32313, galben (alcol polivinilic, talc, dioxid de titan (E 171), macrogol 3350, oxid galben de fer (E 172), lecitină (soia) (E 322))

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

#### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Topiramat Teva 25 mg, comprimate filmate

Cutie cu 1 blister din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 4 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 3 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 4 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 5 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 8 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 6 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 14 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 10 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 10 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 14 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 20 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 28 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 30 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 40 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 50 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 56 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 60 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 100 comprimate filmate

Topiramat Teva 50 mg, comprimate filmate

Cutie cu 1 blister din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 4 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 3 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 4 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 5 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 8 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 6 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 14 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 10 blistere din Al/PVC-A1-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 10 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 14 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 20 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 28 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 30 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 40 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 50 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 56 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 60 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 100 comprimate filmate

Topiramat Teva 100 mg, comprimate filmate

Cutie cu 1 blister din Al/PVC-Al-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 1 blister din Al/PVC-Al-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 4 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 3 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 4 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 5 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 8 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 6 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 14 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 7 comprimate filmate  
Cutie cu 10 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 7 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 10 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 14 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 20 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 28 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 30 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 40 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 50 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 56 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 60 comprimate filmate  
Cutie cu 1 flacon din polietilenă a 100 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

TEVA B.V.

Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

### **8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Topiramate Teva 25 mg, comprimate filmate: 9824/2017/01-21

Topiramate Teva 50 mg, comprimate filmate: : 9825/2017/01-21

Topiramate Teva 100 mg, comprimate filmate: : 9826/2017/01-23

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2017

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

