CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topimatil 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg topiramatu.

Substancje pomocnicze:
Każda tabletka zawiera 0,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Tabletki powlekane barwy żółtej, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnie uogólnionymi napadami padaczkowymi lub bez i pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi.

Terapia uzupełniająca u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta.

Topiramat jest wskazany u dorosłych w profilaktyce bólu migrenowego głowy po przeprowadzeniu dokładnej oceny innych możliwych sposobów leczenia. Topiramat nie jest wskazany w leczeniu przypadków ostrych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Tabletek powlekanych nie należy dzielić.

Kontrola stężenia topiramatu w osoczu w celu optymalizacji leczenia nie jest konieczna. W rzadkich przypadkach podawanie topiramatu jednocześnie z fenytoiną może wymagać dostosowania dawki

fenytoiny, aby uzyskać optymalny wynik kliniczny. Włączanie lub odstawianie fenytoiny i karbamazepiny w leczeniu uzupełniającym może wymagać dostosowania dawki topiramatu.

Topiramat może być przyjmowany niezależnie od posiłków

U pacjentów z napadami padaczki lub bez w wywiadzie leki przeciwdrgawkowe, w tym topiramat, należy odstawiać stopniowo, aby zmniejszyć do minimum niebezpieczeństwo wystąpienia napadów padaczkowych lub zwiększenia ich częstości. W badaniach klinicznych dawki dobowe były zmniejszane w tygodniowych odstępach czasu, o 50 do 100 mg u osób dorosłych padaczką i o 25 do 50 mg u dorosłych przyjmujących topiramat w dawkach do 100 mg na dobę w profilaktyce migreny. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci topiramat odstawiano stopniowo przez okres 2-8 tygodni.

Monoterapia padaczki

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

Po zakończeniu stosowania produktów leczniczych indukujących enzymy może nastąpić zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu. Zmniejszenie dawkowania topiramatu może być wskazane ze względów klinicznych.

Dorośli
Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie należy wyznaczyć na podstawie efektu klinicznego.
Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej na noc przez pierwszy tydzień.
Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, o 25 lub 50 mg na dobę, podając produkt leczniczy w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli pacjent nie toleruje powyższego schematu stopniowego zwiększania dawki, można zwiększać dawkę o mniejsze ilości lub wydłużyć odstępy między kolejnymi zwiększanymi dawkami.

Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dorosłych wynosi od 100 mg na dobę do 200 mg na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 500 mg w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z opornymi na leczenie postaciami padaczki tolerowali topiramat stosowany w monoterapii w dawkach do 1000 mg na dobę.
Takie dawkowanie zalecane jest w przypadku wszystkich osób dorosłych, w tym u osób w wieku podeszłym, u których nie występują choroby nerek.

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku powyżej 6 lat)
Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie u dzieci należy ustalać na podstawie efektu klinicznego na leczenie. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od dawki od 0,5 do 1 mg/kg masy ciała podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Dawkę należy stopniowo zwiększać o 0,5 do 1 mg/kg masy ciała na dobę, w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, podając produkt leczniczy w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli dziecko nie toleruje powyższego schematu zwiększania dawki, można zwiększać dawkę o mniejsze ilości lub wydłużyć odstępy między kolejnymi zwiększanymi dawkami.

W monoterapii topiramatem u dzieci w wieku powyżej 6 lat zalecana początkowa dawka docelowa wynosi 100 mg na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie (tj. około 2,0 mg/kg masy ciała na dobę u dzieci w wieku 6-16 lat).

Leczenie uzupełniające padaczki (z częściowymi napadami padaczkowymi z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez, bądź z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi albo napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennoxa-Gastauta)

Dorośli
Stosowanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 25 do 50 mg na noc przez pierwszy tydzień. Odnotowano stosowanie niższych dawek początkowych, ale nie przeprowadzono systematycznych badań z użyciem tego schematu terapeutycznego. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, o 25-50 mg na dobę, podając produkt leczniczy w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów można uzyskać skuteczność terapeutyczną przy stosowaniu produktu raz na dobę.

Dawka 200 mg stanowiła najmniejszą skuteczną dawkę leczniczą, jako terapia uzupełniająca w badaniach klinicznych. Typowa dawka dobowa produktu leczniczego wynosi 200 do 400 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Takie dawkowanie jest zalecane w przypadku wszystkich osób dorosłych, w tym u osób w wieku podeszłym, u których nie występują choroby nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i powyżej)
Zalecana całkowita dawka dobowa topiramatu w terapii uzupełniającej wynosi około 5 do 9 mg/kg masy ciała na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych.
Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg (lub mniej – w zakresie od 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę) podawanych na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych o 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę (podając produkt leczniczy w dwóch dawkach podzielonych), aby uzyskać optymalną odpowiedź kliniczną na leczenie.

Przebadano również stosowanie produktu w dawkach dziennych do 30 mg/kg masy ciała na dobę i stwierdzono, że były one na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów.

Migrena

Dorośli
Zalecana całkowita dawka dobowa w przypadku, gdy topiramat stosowany jest w profilaktyce bólu migrenowego, wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę można zwiększać o 25 mg na dobę, w odstępach jednotygodniowych. Jeśli pacjent nie toleruje powyższego schematu zwiększania dawki, można ją zwiększać w dłuższych odstępach czasu. Niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść ze stosowania produktu leczniczego w całkowitej dawce dziennej rzędu 50 mg na dobę. Pacjenci otrzymywali produkt w całkowitej dawce dziennej do 200 mg na dobę. Chociaż u niektórych pacjentów dawka ta może być odpowiednia, zalecane jest, aby zwrócić szczególną uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

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

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania topiramatu w szczególnych grupach pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek
Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 60$ml/min), ze względu na zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy dla topiramatu. Pacjenci ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek wymagają dłuższego czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego dla każdej dawki.

W związku z tym, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stadium końcowym topiramat jest usuwany z osocza podczas hemodializy, w dniu przeprowadzania dializ powinna zostać podana dodatkowa dawka topiramatu, równa około połowie dawki dobowej. Dodatkową dawkę produktu leczniczego należy podać (w dawkach podzielonych) na początku i po ukończeniu procedury hemodializy.
Wielkość dawki dodatkowej może być różna, w zależności od zastosowanego urządzenia do hemodializy.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Profilaktyka migreny u kobiet w ciąży oraz kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W sytuacjach, w których z medycznego punktu widzenia wymagane jest szybkie odstawienie topiramatu, zaleca się właściwą obserwację pacjentów (w celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 4.2).

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, po przyjęciu topiramatu może dojść do zwiększenia częstości lub pojawienia się nowych rodzajów napadów padaczkowych. Może to być wynikiem zastosowania zbyt dużej dawki topiramatu, zmniejszenia stężenia we krwi innych, stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych, postępu choroby lub wystąpienia efektu paradoksalnego.
Podczas stosowania topiramatu ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia organizmu. Nawodnienie może zmniejszyć ryzyko wystąpienia kamicy nerkowej (patrz poniżej). Prawidłowe nawodnienie przed i w trakcie wysiłku fizycznego czy przebywania w wysokiej temperaturze może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia nastroju/depresja
W trakcie leczenia topiramatem zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń nastroju i depresji.

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

W badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby zdarzenia samobójcze związane z przyjmowaniem produktu leczniczego (myśli samobójcze, próby samobójcze i rzeczywiste samobójstwa) występowały z częstością 0,5% u pacjentów leczonych topiramatem (u 46 z 8652 leczonych pacjentów), przy czym ich częstość była prawie 3 razy większa niż u pacjentów, którym podawano placebo (0,2%; u 8 z 4045 leczonych pacjentów).

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

Kamica nerkowa
Istnieje zwiększone ryzyko powstania kamieni nerkowych i związanych z nimi objawów, takich jak kolka nerkowa, ból w okolicy lędźwiowej bądź w boku, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do kamicy nerkowej.
Czynniki ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej obejmują: wcześniejsze występowanie kamieni, występowanie kamicy nerkowej w rodzinie i nadmiernego wydalania wapnia z moczem. Na podstawie tych czynników ryzyka nie można w sposób wiarygodny przewidzieć tworzenia się kamieni w trakcie leczenia topiramatem.
Ponadto, zwiększone ryzyko może wystąpić u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze sprzyjające powstawaniu kamieni nerkowych.

Zaburzenia czynności wątroby
W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, topiramat powinien być podawany z zachowaniem należytej ostrożności, ponieważ klirens topiramatu może się zmniejszyć.

Ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania
U pacjentów otrzymujących topiramat zgłaszano wystąpienie zespołu składającego się z nagłej krótkowzroczności i jaskry wtórnej z zamkniętym kątem przesączania. Objawami zespołu są: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból gałki ocznej. W badaniach oftalmologicznych można stwierdzić: krótkowzroczność, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienie) oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Rozszerzenie źrenicy może występować lub nie. Zespołowi może towarzyszyć wysięk nadrzęskowy (nad ciałkiem rzęskowym) powodujący przesunięcie do przodu soczewki i tęczówki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączania.
Objawy pojawiają się zazwyczaj w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry z wąskim kątem przesączania, która rzadko występuje przed 40. rokiem życia, jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania związaną z przyjmowaniem topiramatu obserwowano zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Leczenie obejmuje: najszybsze, jak to tylko możliwe w ocenie lekarza prowadzącego, przerwanie leczenia topiramatem i postępowanie zmierzające do zmniejszenia ciśnienia w gałce ocznej. Działania te zwykle prowadzą do zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Nieleczone zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe niezależnie od etiologii może prowadzić do poważnych następstw, w tym całkowitej utraty wzroku.

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

Kwasica metaboliczna
Hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (tzn. zmniejszone poniżej normy stężenia wodorowęglanów w surowicy przy jednoczesnym braku alkalozy oddechowej) wiąże się z leczeniem topiramatem. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy wiąże się z wpływem hamującym topiramatu na anhydrazę węglanową w nerkach. Zazwyczaj zmniejszenie stężenia wodorowęglanów występuje we wczesnych etapach leczenia, ale może też pojawić się na każdym etapie leczenia. Spadek taki występuje często, ale zazwyczaj w postaci łagodnej bądź umiarkowanej (średni spadek o 4 mmol/l po dawkach 100 mg na dobę lub więcej u dorosłych i o około 6 mg/kg na dobę u dzieci). Rzadziej zdarzają się spadki poniżej 10 mmol/l. Stany lub terapie wywołujące predyspozycję do kwasicy (np. choroby nerek, ciężkie zaburzenia oddechowe, stan padaczkowy, biegunka, operacje chirurgiczne, dieta ketogeniczna bądź niektóre produkty lecznicze) mogą zwiększać spadek stężenia wodorowęglanów wywołany topiramatem.

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

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może zmniejszyć tempo wzrostu. Wpływ topiramatu na wzrost kości u dzieci i dorosłych nie został jeszcze dokładnie zbadany.

W zależności od współistniejących stanów, podczas leczenia topiramatem zaleca się prowadzenie odpowiednich badań, w tym oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy.
W przypadku wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej należy rozważyć zmniejszenie dawki bądź przerwanie podawania topiramatu (po zastosowaniu zmniejszania dawki).

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

Suplementacja diety
U niektórych pacjentów podczas stosowania topiramatu może wystąpić utrata masy ciała. Zaleca się aby w przypadku pacjentów, którym podaje się topiramat, prowadzić kontrolę masy ciała.
Jeżeli podczas leczenia u pacjenta wystąpi zmniejszenie masy ciała, można rozważyć zwiększenie ilości spożywanego pokarmu lub stosowanie diety uzupełniającej.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramatu na inne leki przeciwpadaczkowe
Stosowanie topiramatu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenobarbitalem, prymidonem) nie wpływa na stężenia tych leków w osoczu w stanie stacjonarnym z wyjątkiem niewielkiej liczby pacjentów, u których skojarzenie topiramatu z fenytoiną może doprowadzić do wzrostu stężenia fenytoiny w osoczu. Wynika to prawdopodobnie z hamowania aktywności swoistej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). W związku z tym należy kontrolować stężenie fenytoiny u każdego pacjenta, któremu podaje się fenytoinę i występują kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe toksyczności.

W badaniach nad interakcjami farmakokinetycznymi u pacjentów z padaczką stwierdzono, że skojarzenie topiramatu z lamotryginą nie miało wpływu na stężenia lamotryginy w osoczu w stanie stacjonarnym w przypadku dawek topiramatu 100 do 400 mg na dobę. Ponadto, nie stwierdzono zmian stężenia topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu podczas odstawiania lamotryginy lub po jej odstawieniu (średnia dawka 327 mg na na dobę).

Topiramat jest inhibitorem enzymu CYP2C19, a więc może wpływać na metabolizm innych substancji metabolizowanych przez ten enzym (np. diazepam, imipramina, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramat
Przy jednoczesnym leczeniu fenytoiną lub karbamazepiną stężenie topiramatu w osoczu zmniejsza się, prawdopodobnie wskutek zwiększonego metabolizmu. Jednoczesne podanie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny w terapii topiramatem może powodować konieczność zmiany dawki topiramatu. Należy wtedy dostosować dawkę aż do uzyskania efektu klinicznego. Jednoczesne podawanie lub odstawienie kwasu walproinowego nie powoduje klinicznie istotnych zmian stężenia topiramatu w osoczu i w związku

z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki topiramatu. Interakcje topiramatu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) zestawiono w poniższej tabeli:

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

↔ = brak wpływu na stężenie w osoczu (zmiana ≤15%)

** = wzrost stężenia w osoczu u pojedynczych pacjentów

↓ = spadek stężenia w osoczu

NB = nie badano

LPP = lek przeciwpadaczkowy

Inne oddziaływania z lekami

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

Substancje hamujące ośrodkowy układ nerwowy
Jednoczesne podawanie topiramatu i alkoholu lub leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy nie było przedmiotem badań klinicznych. Zaleca się, aby nie stosować topiramatu jednocześnie z alkoholem bądź innymi środkami uspokajającymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy.

Dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum)
Przy jednoczesnym podawaniu topiramatu i preparatów dziurawca zwyczajnego istnieje ryzyko zmniejszenia stężenia topiramatu w osoczu prowadzącego do utraty skuteczności. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających tę możliwą interakcję.

Doustne środki antykoncepcyjne
W badaniu nad interakcją farmakokinetyczną ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi przeprowadzonym u zdrowych ochotniczek użyto produktu zawierającego 1 mg noretyndronu (NET) i 35 µg etynyloestradiolu (EE). Równocześnie stosowany, jako jedyny lek przeciwpadaczkowy, topiramat, w dawce od 50 do 200 mg na dobę nie powodował statystycznie istotnych zmian w średniej ekspozycji (pole pod krzywą - AUC) dla żadnego z komponentów środka antykoncepcyjnego.
W innym badaniu, ekspozycja na EE była zmniejszona w stopniu statystycznie istotnym, w przypadku podawania topiramatu w dawkach 200, 400 i 800 mg na dobę (odpowiednio o 18%, 21% i 30%), w terapii dodatkowej u chorych z padaczką otrzymujących także kwas walproinowy. W obu wspomnianych badaniach, topiramat (podawany w dawce od 50 do 200 mg na dobę u zdrowych ochotniczek i od 200 do 800 mg na dobę u pacjentek z padaczką) nie wpływał znamiennie na ekspozycję na NET. Chociaż w przedziale dawek topiramatu od 200 do 800 mg na dobę (u pacjentek z padaczką) zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na EE. Nie stwierdzono istotnych, zależnych od dawki zmian w ekspozycji na EE dla dawek od 50 do 200 mg na dobę (u zdrowych ochotniczek). Nie jest znane kliniczne znaczenie obserwowanych zmian. U pacjentek stosujących jednocześnie z topiramatem złożone, doustne

środki antykoncepcyjne, należy liczyć się ze zmniejszoną skutecznością działania antykoncepcyjnego oraz z częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentkom przyjmującym środki antykoncepcyjne zawierające estrogen należy zalecić informowanie lekarza o wszelkich zmianach krwawienia. Skuteczność środków antykoncepcyjnych może się zmniejszyć nawet w przypadku braku krwawienia przełomowego.

Lit
U zdrowych ochotników stwierdzono spadek (18% w przypadku AUC) ekspozycji układowej na lit przy jednoczesnym stosowaniu topiramatu w dawce 200 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym podczas leczenia topiramatem w dawce 200 mg na dobę, farmakokinetyka litu była niezmieniona; obserwowano jednak zwiększenie układowej ekspozycji (26% w przypadku pola powierzchni pod krzywą) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg na dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania z topiramatem należy monitorować stężenie litu we krwi.

Rysperydon
Badania interakcji leków prowadzone z zastosowaniem dawki pojedynczej u zdrowych ochotników i dawek wielokrotnych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wykazały podobne wyniki. Podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w zwiększanych dawkach, wynoszących 100, 250 i 400 mg na dobę stwierdzono zmniejszenie układowej ekspozycji (zmniejszenie wartości AUC w stanie stacjonarnym o 16% i 33%, odpowiednio po dawkach 250 i 400 mg na dobę) na rysperydon (podawany w dawkach wynoszących od 1 do 6 mg na dobę). Jednakże różnice w wartości AUC dla całej frakcji czynnej między leczeniem samym rysperydonem oraz leczeniem skojarzonym z topiramatem nie były istotne statystycznie. Obserwowano minimalne zmiany farmakokinetyki całej frakcji czynnej (rysperydon i 9-hydroksyrysperydon) i brak zmian farmakokinetyki samego 9-hydroksyrysperydonu. Nie stwierdzono istotnych zmian układowej ekspozycji na całą frakcję czynną czy na topiramat. Po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem (1-6 mg/dobę) znacznie częściej zgłaszano działania niepożądane niż przed włączeniem topiramatu (250 – 400 mg na dobę) odpowiednio 90% i 54%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po włączeniu topiramatu do terapii rysperydonem były: senność (27% i 12%), zaburzenia czucia (22% i 0%) oraz nudności (odpowiednio 18% i 9%).

Hydrochlorotiazyd (HCTZ)
W badaniach interakcji z innymi lekami, prowadzonymi z udziałem zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne HCTZ (stosowanego w dawce 25 mg raz na dobę) i topiramatu (stosowanego w dawce 96 mg co 12 godzin), zarówno wówczas, gdy leki te były stosowane pojedynczo, jak i równocześnie. Wyniki tego badania wskazują, że maksymalne stężenie (C_{max}) topiramatu zwiększyło się o 27%, a wartość AUC zwiększyła się o 29%, gdy do leczenia topiramatem dodano HCTZ. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Włączenie HCTZ do terapii topiramatem może wymagać dostosowania dawek topiramatu. Parametry farmakokinetyczne HCTZ w stanie stacjonarnym nie zmieniły się istotnie w trakcie równoczesnego podawania topiramatu.
Wyniki badań laboratoryjnych wskazują na zmniejszenie stężenia potasu w osoczu po podaniu topiramatu lub HCTZ, który był wyższy w przypadku skojarzonego podawania HCTZ i topiramatu.

Metformina
W badaniach interakcji leków, przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników, oceniono w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne metforminy i topiramatu w osoczu, przy podaniu metforminy oddzielnie bądź jednocześnie z topiramatem. Wyniki tych badań wskazują, że średnia wartość C_{max} i średnia wartość AUC_{0-12h} zwiększyła się odpowiednio o 18% i 25%, podczas gdy przy podawaniu metforminy równocześnie z topiramatem średnia wartość CL/F zmniejszyła się o 20%. Topiramat nie wpływał na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego (t_{max}) metforminy. Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne. Po doustnym podaniu topiramatu, jego klirens ulega zmniejszeniu przy podawaniu jednoczesnym z metforminą. Nie jest znany zakres zmian klirensu topiramatu. Znaczenie kliniczne wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu jest niejasne.

Przy podawaniu lub odstawianiu topiramatu u pacjentów leczonych metforminą należy zwrócić szczególną uwagę na rutynową obserwację pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Pioglitazon
W badaniu interakcji lekowych przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne topiramatu i pioglitazonu, gdy leki te były podawane oddzielnie oraz gdy topiramat i pioglitazon podawano jednocześnie. Zaobserwowano zmniejszenie o 15% pola pod krzywą $AUC_{\tau,SS}$ dla pioglitazonu i brak zmian wartości $C_{max,SS}$. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie o 13% i 16% odpowiednio wartości $C_{max,SS}$ i $AUC_{\tau,SS}$ w odniesieniu do aktywnego hydroksymetabolitu, jak również zmniejszenie o 60% wartości $C_{max,SS}$ i $AUC_{\tau,SS}$ w odniesieniu do aktywnego ketometabolitu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Przy dodawaniu topiramatu do terapii pioglitazonem, lub przy jednoczesnym stosowaniu bądź odstawianiu pioglitazonu z topiramatem należy zachować szczególną uwagę podczas monitorowania kontroli cukrzycy pacjentów.

Gliburyd
W badaniu interakcji lekowych przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano farmakokinetykę gliburydu w stanie stacjonarnym podawanego w monoterapii (5 mg na dobę) i jednocześnie z topiramatem (150 mg na dobę). Podczas podawania topiramatu stwierdzono zmniejszenie wartości AUC24 gliburydu o 25%. Układowa ekspozycja na aktywne metabolity, 4-transhydroksygliburyd (M1) i 3-cis-hydroksygliburyd (M2), także uległa zmniejszeniu – odpowiednio
o 13% i 15%. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym nie była zmieniona podczas jednoczesnego podawania gliburydu.
W przypadku dodania topiramatu do terapii gliburydem lub gliburydu do leczenia topiramatem należy zwrócić szczególną uwagę na rutynową obserwację pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Inne rodzaje interakcji

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

Kwas walproinowy
Jednoczesne stosowanie topiramatu z kwasem walproinowym wiązało się ze zwiększeniem stężenia amoniaku we krwi z towarzyszącą encefalopatią lub bez encefalopatii u pacjentów, którzy tolerowali monoterapię każdym z produktów leczniczych. W większości przypadków wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych powodowało przerwanie stosowania jednego z produktów leczniczych. To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznych. Nie ustalono związku zwiększenia stężenia amoniaku we krwi z monoterapią topiramatem lub leczeniem skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

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

Podsumowanie wyników dodatkowych badań klinicznych dotyczących farmakokinetycznych interakcji produktu leczniczego

Produkt leczniczy stosowany z topiramtem	Stężenie produktu leczniczego stosowanego z topiramtem[a]	Stężenie topiramatu[a]
Amitryptylina	↔ 20% wzrost C_{max} i AUC dla metabolitu nortryptyliny	NB
Dihydroergotamina (p.o. i s.c.)	↔	↔
Haloperydol	↔ 31% wzrost AUC dla zmniejszonej ilości metabolitu	NB
Propranolol	↔ 17% wzrost C_{max} dla 4–OH–propranololu (topiramat 50 mg co 12 godzin)	9% i 16% wzrost C_{max}, 9% i 17% zwiększenie wartości AUC (propranolol 40 i 80 mg odpowiednio co 12 godzin)
Sumatryptan (p.o. i s.c.)	↔	NB
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% spadek AUC dla diltiazemu i 18% spadek dla DEA oraz ↔ dla DEM*	20% wzrost AUC
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	16% wzrost AUC (topiramat 50 mg co 12 godzin)[b]	↔

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

4.6 Ciąża i laktacja

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

Nie ma wystarczających wyników odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących stosowania topiramatu u kobiet ciężarnych.
Dane pochodzące z rejestru ciąż wskazują, że może istnieć związek między stosowaniem topiramatu w czasie ciąży, a występowaniem wrodzonych wad rozwojowych (np. wady twarzoczaszki, takie jak rozszczep wargi/podniebienia, spodziectwo a także nieprawidłowości obejmujące poszczególne układy narządów). Odnotowano takie przypadki zarówno po zastosowaniu topiramatu w monoterapii, jak i w leczeniu

skojarzonym. Doniesienia te należy ostrożnie interpretować, gdyż potrzeba więcej danych, aby wykazać zwiększone ryzyko wad wrodzonych.

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

Zaleca się, by kobiety w wieku rozrodczym stosowały odpowiednie metody antykoncepcyjne.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że topiramat przenika do mleka samic. Przenikania topiramatu do mleka kobiecego nie oceniano w badaniach kontrolowanych. Ograniczone wyniki obserwacji pacjentek wskazują na rozległe przenikanie topiramatu do mleka kobiecego. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiecego, należy zdecydować, czy zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać lub wstrzymać podawanie topiramatu, z uwzględnieniem znaczenia produktu leczniczego dla matki (patrz punkt 4.4).

Wskazania w przypadku padaczki
Topiramat w okresie ciąży należy przepisywać po udzieleniu kobiecie pełnych informacji o znanym ryzyku związanym z niekontrolowaną padaczką w czasie ciąży oraz potencjalnym ryzyku stosowania produktu leczniczego dla płodu.

Wskazania w przypadku profilaktyki migreny
Topiramat jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.3 i 4.5 Interakcje ze środkami antykoncepcyjnymi).

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

Topiramat wpływa na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy i inne objawy pokrewne. Może także powodować zaburzenia widzenia i (lub) niewyraźne widzenie. Te działania niepożądane mogą stanowić potencjalne zagrożenie dla pacjentów prowadzących pojazd bądź obsługujących urządzenia mechaniczne, w szczególności do czasu nabycia indywidualnych doświadczeń w przyjmowaniu produktu leczniczego przez pacjenta.

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

4.8 Działania niepożądane

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

Bardzo często $\geq 1/10$

Często	≥ 1/100 do < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1000 do ≤ 1/100
Rzadko	≥ 1/10 000 do ≤ 1/1000
Nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Najczęstsze działania niepożądane (o częstości występowania >5% i większej od obserwowanej w badaniach z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo dla topiramatu stosowanego w co najmniej jednym wskazaniu) są następujące: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, spowolnienie czynności psychicznych, depresja, zaburzenia ekspresji werbalnej, bezsenność, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia mowy i smaku, przeczulica, letarg, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenia, podwójne widzenie, nieostre widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, rozdrażnienie i zmniejszenie masy ciała.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane zgłaszane częściej u dzieci (≥2-krotnie) niż u osób dorosłych, podczas badań z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, obejmują: zmniejszony apetyt, zwiększony apetyt, kwasica hiperchloremiczna, hipokaliemia, zaburzenia zachowania, napady agresji, apatia, problemy z zaśnięciem, myśli samobójcze, zaburzenia koncentracji, letarg, zaburzenia rytmu okołodobowego, zmniejszona jakość snu, nasilone łzawienie, bradykardia zatokowa, nieprawidłowe odczucia i zaburzenia chodu.
Działania niepożądane, które odnotowano tylko u dzieci podczas badań z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo obejmują: eozynofilię, nadaktywność psychoruchową, zawroty głowy, wymioty, hipertermię, gorączkę i trudności w nauce.

Tabela 1: Działania niepożądane topiramatu

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

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

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

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

			myślenie, utrata libido, obojętność, bezsenność środkowa, rozproszenie, wczesne budzenie się rano, ataki lęku, podwyższony nastrój		

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Istnieją zgłoszenia o przedawkowaniu topiramatu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały senność, zaburzenia mowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, osłabienie zdolności myślenia, letarg, zaburzenia koordynacji, stupor, niedociśnienie, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy, depresję i napady padaczkowe. W większości przypadków nie miały one poważnych następstw klinicznych, ale zgłoszono kilka zgonów po wielolekowym przedawkowaniu obejmującym również topiramat. Przedawkowanie topiramatu może prowadzić do ciężkiej kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.4).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwmigrenowe.
Kod ATC: N03AX11

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

Potencjały czynnościowe wielokrotnie wywoływane przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramat w sposób czasowo zależny, sugerując blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramat zwiększa częstość z jaką kwas γ-aminomasłowy (GABA) aktywuje receptory $GABA_A$ i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramat nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.

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

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

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

W badaniach na zwierzętach topiramat wykazywał działanie przeciwdrgawkowe u szczurów i u myszy w testach drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny. Wykazywał również skuteczność w modelach padaczki u gryzoni, w tym w przypadku spontanicznej padaczki u szczurów z napadami tonicznymi i napadami podobnymi do napadów *absence* oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych, wywołanych pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedotlenieniem. Topiramat tylko nieznacznie blokuje drgawki kloniczne wywołane przez pentetrazol, antagonistę receptora $GABA_A$. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że jednoczesne stosowanie topiramatu i karbamazepiny lub fenobarbitalu powoduje synergistyczne działanie przeciwdrgawkowe, natomiast w skojarzeniu z fenytoiną stwierdzono działanie addycyjne. W kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej nie stwierdzono korelacji między stężeniem topiramatu w osoczu i działaniem klinicznym. Nie stwierdzono tolerancji na topiramat u ludzi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie
Topiramat jest szybko i dobrze wchłaniany. Po doustnym podaniu 100 mg topiramatu zdrowym ochotnikom maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło 1,5 μg/ml i występowało w ciągu 2 do 3 godzin (T_{max}).
Na podstawie badania radioaktywności moczu, średni stopień wchłaniania po doustnym podaniu 100 mg topiramatu znakowanego ^{14}C wynosił co najmniej 81%. Nie wykazano znaczącego wpływu pokarmu na dostępność biologiczną topiramatu.

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

Metabolizm

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

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci w wieku do 12 lat
Farmakokinetyka u dzieci leczonych topiramatem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, jest liniowa, podobnie jak u osób dorosłych. Klirens jest niezależny od dawki, podczas gdy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększają się proporcjonalnie do dawki. U dzieci klirens jest jednak większy a okres półtrwania krótszy. Stężenie topiramatu w osoczu dla tej samej dawki w mg/kg może być więc mniejsze u dzieci niż u osób dorosłych. Podobnie jak u osób dorosłych, indukcja enzymów wątrobowych przez leki przeciwpadaczkowe powoduje zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nad płodnością, mimo toksyczności u rodziców (już przy 8 mg/kg masy ciała na dobę) nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic szczurów przy dawkach do 100 mg/kg masy ciała na dobę.
W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że u badanych gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki) topiramat działa teratogenne. U myszy, topiramat podawany w dawce 500 mg/kg masy ciała na dobę powodował zmniejszenie masy płodu oraz hamował proces kostnienia szkieletu, przy jednoczesnym wystąpieniu działania toksycznego na organizm matki. Całkowita liczba wad wrodzonych występujących u płodu myszy wzrosła we wszystkich badanych grupach, którym podawano produkt w dawkach: 20, 100 i 500 mg/kg masy ciała na dobę.

U szczurów, stwierdzono zależną od dawki toksyczność wobec matki, także zarodka i płodu (zmniejszenie masy płodu i (lub) kostnienia szkieletu) przy dawkach od 20 mg/kg masy ciała na dobę wraz z działaniem teratogennym (wady rozwojowe kończyn i palców) przy dawkach 400 mg/kg masy ciała na dobę i większych. U królików stwierdzono zależną od dawki toksyczność wobec matki przy dawkach od 10 mg/kg masy ciała na dobę wraz z toksycznością wobec zarodka i płodu (wzrost śmiertelności) przy dawkach od 35 mg/kg masy ciała na dobę i działaniem teratogennym (wady rozwojowe żeber i kręgów) w dawkach 120 mg/kg masy ciała na dobę.

Działanie teratogenne u szczurów i królików było podobne do stwierdzonego w przypadku inhibitorów anhydrazy węglanowej, które nie powodowały wad rozwojowych u człowieka. Działanie na rozwój polegało także na obniżeniu masy ciała noworodków oraz osesków w przypadku miotów samic szczura, którym w okresie ciąży i laktacji podawano 20 lub 100 mg/kg masy ciała na dobę. U szczurów topiramat przechodzi przez barierę łożyskową.

Topiramat podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas całego okresu rozwoju (odpowiadającego okresowi niemowlęcemu, dzieciństwu, okresowi dojrzewania), wywoływał u dorastających szczurów podobne działanie toksyczne, jak u dorosłych osobników (zmniejszone przyjmowanie pokarmów skojarzone z zahamowaniem zwiększenia masy ciała, hipertrofia centralnej części zrazików wątrobowych). Nie wykazano istotnego wpływu produktu leczniczego na wzrost kości długich (goleń), na gęstość mineralną kości udowej, przedwczesne zaprzestanie karmienia piersią oraz rozwój reprodukcyjny, zmiany neurologiczne (włącznie z wpływem na zdolności poznawcze, pamięć i koncentrację), krycie, płodność oraz parametry histerotomii.

W szeregu badań mutagenności *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono potencjału genotoksycznego topiramatu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Skrobia żelowana kukurydziana
Krospowidon
Powidon
Magnezu stearynian
Wosk Carnauba

Skład otoczki:

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Makrogol 4000
Talk
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Żółcień chinolinowa (E104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

JELFA SA
ul. Wincentego Pola 21
58-500 Jelenia Góra
Polska

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

15058

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

07.01.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO