

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**
Topiramat-AET, 50 mg, tabletki powlekane

2. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Topiramat-AET 50 mg, tabletki powlekane:

Każd jedna tabletka powlekana zawiera 50 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Substancja pomocnicza: 91,13 mg laktozy w tabletkce powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana

Topiramat-AET 50 mg, tabletki powlekane:

Pomarańczowe, okrągłe, tabletki powlekane z wytłoczoną literą „T ” ” po jednej stronie i liczbą „50” po drugiej stronie.

4. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

- 4.1 **Wskazania do stosowania**

W monoterapii u dorosłych i młodzieży z częściowymi napadami padaczkowymi z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi lub bez tych napadów.

Jako lek uzupełniający u osób dorosłych i młodzieży z:

- częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnie uogólnionymi napadami lub bez tych napadów,
- pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

U dorosłych: lek drugiego rzutu w zapobieganiu migrenie.

4.2 **Dawkowanie i sposób podawania**

Dawkowanie należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta.

W celu zapobiegania zależnym od dawki działaniom niepożądanym leczenie topiramatem należy rozpoczynać od powoli zwiększanej dawki. W przypadku wystąpienia zależnych od dawki działań niepożądanych dawki należy zwiększać wolniej lub zmodyfikować schemat dawkowania.

Monoterapia

W przypadku zakończenia stosowania wcześniej podanych leków przeciwpadaczkowych w celu zmiany leczenia na monoterapię topiramatem zalecane jest stopniowe odstawianie uprzednio stosowanego leku. W przypadku zakończenia stosowania leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy nastąpi zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu krwi. Z tego powodu, w razie wskazań klinicznych może być konieczne zmniejszenie dawki topiramatu.

Dorośli oraz młodzież

Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 25 mg topiramatu podawanej wieczorem przez pierwszy tydzień. Następnie dawka powinna być zwiększana o 25 - 50 mg na dobę w odstępach 1-2 tygodniowych i podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dorosłych wynosi 100 mg topiramatu na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 500 mg topiramatu.

Leczenie uzupełniające

Dorośli i młodzież

Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 25 do 50 mg topiramatu podawanej wieczorem przez pierwszy tydzień. Następnie dawka powinna być zwiększana w odstępach 1-2 tygodniowych o 25 do 50 mg na dobę i podawana w dwóch

dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci mogą przyjmować pojedynczą dawkę.

Zwykła dobową podtrzymująca dawka w leczeniu uzupełniającym u dorosłych wynosi od 200 mg do 400 mg topiramatu na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna dawka wynosi 800 mg.

Profilaktyka migreny u dorosłych

Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 25 mg topiramatu podawanej wieczorem przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać o 25 mg na dobę w jednotygodniowych odstępach. Zalecana docelowa dawka u dorosłych wynosi 100 mg topiramatu na dobę. U niektórych pacjentów może być skuteczna dawka 50 mg topiramatu na dobę.

Dawki większe niż 100 mg na dobę nie zwiększają skuteczności leku.

Zalecenia ogólne

Dostosowanie dawki

W razie potrzeby można zwiększyć dawkę o mniejsze porcje leku lub stosować dłuższe przerwy pomiędzy zwiększaniem dawki.

W celu optymalizacji leczenia nie jest konieczne monitorowanie stężenia topiramatu w osoczu, ponieważ nie ma bezpośredniego związku pomiędzy stężeniem topiramatu w osoczu i jego skutecznością.

Zaprzestanie leczenia

W razie zaprzestania leczenia, topiramat należy odstawiać stopniowo, aby zminimalizować ryzyko tymczasowego zwiększenia częstotliwości napadów (zjawiska z odbicia). Z tego względu w badaniach klinicznych dawka była zmniejszana o 100 mg na dobę w odstępach tygodniowych. U niektórych pacjentów topiramat został odstawiony szybciej a nie wystąpiły powikłania.

Pacjenci poddawani hemodializie

Ponieważ topiramat jest usuwany z osocza podczas hemodializy, konieczne jest u

pacjentów poddanych hemodializie w dniach zabiegu hemodializy zwiększenie dawki o około połowę. Dodatkową dawkę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych: bezpośrednio przed hemodializą i po zabiegu hemodializy.

Wymagana dodatkowa dawka może zależeć od metody dializy lub używanego sprzętu.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

W przypadku pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-69 ml/min) oraz ciężkim (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaburzeniem czynności nerek zaleca się rozpoczęcie leczenia od połowy zwykle stosowanej dawki dobowej oraz zwiększanie dawki o mniejsze ilości i w wolniejszym tempie niż zwykle. Podobnie jak u wszystkich pacjentów, zwiększanie dawki należy regulować według wyników klinicznych ze świadomością, że u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek po każdej zmianie dawki może być konieczny dłuższy okres do uzyskania stanu stacjonarnego. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek uzyskanie stężeń w stanie stacjonarnym może nastąpić po 10-15 dniach, w porównaniu do 4-8 dni u pacjentów z normalną czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, topiramat należy podawać ostrożnie ze względu na ewentualne zmniejszenie klirensu topiramatu.

Sposób podania

Produkt leczniczy Topiramat-AET można przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletki powlekane Topiramat-AET należy połykać w całości, bez rozgryzania i z dostateczną ilością płynu.

Dla dawek, które w przypadku tego produktu leczniczego są niepraktyczne/niewykonalne, dostępne są inne moce leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nie wolno stosować produktu Topiramat-AET w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

Profilaktyka migreny: w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. W okresie ciąży, występowanie napadów padaczkowych stanowi znaczne zagrożenie dla matki i dziecka. Zapobieganie napadom padaczkowym przez topiramát, pod warunkiem podawania leku we właściwym wskazaniu, przewyższa ryzyko wad rozwojowych u dziecka. Jednakże zapobieganie napadom migreny nie przewyższa tego zagrożenia. W konsekwencji u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji stosowanie topiramatu w profilaktyce migreny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Nie należy stosować topiramatu u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie ma dotychczas wystarczającego doświadczenia klinicznego w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Główną drogą wydalania topiramatu i jego metabolitów są nerki.

Usuwanie leku przez nerki jest zależne od ich czynności i nie zależy od wieku pacjenta. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Podobnie jak u wszystkich pacjentów dawkowanie leku powinno być ustalane z uwzględnieniem wyników klinicznych, ponieważ u pacjentów ze stwierdzonym zaburzeniem czynności nerek czas potrzebny do osiągnięcia stężenia topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu może być wydłużony po podaniu każdej dawki.

Kamica nerkowa

U pacjentów, szczególnie z predyspozycją do kamicy nerkowej, występuje zwiększone ryzyko powstawania kamicy nerkowej i związanych z nią objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak kolka nerkowa, ból nerek lub ból w boku. Czynniki ryzyka kamicy nerkowej są: wcześniejsze występowanie

kamieni nerkowych, kamica w wywiadzie rodzinnym i hiperkalciuria. Tym niemniej, żaden z tych czynników nie przesądza o rozwoju kamicy nerkowej w trakcie leczenia topiramatem. Dodatkowo, pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze, które mogą ułatwiać tworzenie się kamieni nerkowych, mogą stanowić grupę zwiększonego ryzyka (patrz punkt 4.5). Należy więc unikać stosowania tych leków. Podczas leczenia topiramatem należy również unikać diet ketogennych, ponieważ mogą one tworzyć stany fizjologiczne zwiększające ryzyko powstawania kamieni nerkowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby należy ostrożnie podawać topiramat ze względu na możliwość zmniejszenia klirensu topiramatu.

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

U pacjentów przyjmujących topiramat obserwowano ostrą krótkowzroczność i wtórną jaskrę z zamkniętym kątem przesączania. Objawy występowały zarówno u dzieci jak i osób dorosłych, zazwyczaj w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. Należy natychmiast przerwać leczenie topiramatem i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie postępowanie zmierzające do obniżenia ciśnienia w gałce ocznej.

Kwasica metaboliczna

Podczas leczenia topiramatem może rozwinąć się hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (tzn. zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi poniżej dolnej granicy normy, przy braku zasadowicy oddechowej) ze względu na hamujące działanie topiramatu na nerkową anhydrazę węglanową. Na ogół zmniejszenie stężenia wodorowęglanów występuje w początkowej fazie leczenia topiramatem, jednak może wystąpić w każdym momencie terapii. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów jest zwykle niewielkie lub umiarkowane (średnie zmniejszenie stężenia o 4 mmol/l po dawkach dobowych 100 mg lub większych u dorosłych i po około 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci; rzadko obserwowano wartości poniżej 10 mmol/l). Stany kliniczne

lub metody leczenia sprzyjające powstawaniu kwasicy (takie jak choroba nerek, ciężkie choroby układu oddechowego, stan padaczkowy, biegunka, operacja chirurgiczna, dieta ketogenna lub pewne leki) mogą się dodatkowo przyczynić do zmniejszenia stężenia wodorowęglanów przez topiramát.

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może zmniejszyć szybkość wzrostu i może spowodować osteomalację (krzywicę). Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących wpływu topiramatu na wzrost i kości w populacjach dzieci i osób dorosłych.

Przewlekła kwasica metaboliczna zwiększa ryzyko powstawania kamieni nerkowych. Podczas leczenia topiramatem, szczególnie u pacjentów, u których stan chorobowy lub stosowana terapia lecznicza sprzyjają powstawaniu kwasicy metabolicznej, zaleca się pomiar stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi. W przypadku rozwoju i utrzymywania się kwasicy metabolicznej należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie topiramatu (stosując zmniejszanie dawki).

Zaburzenia nastroju/depresja

Podczas leczenia topiramatem obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń nastroju i depresji. **Pacjentów należy monitorować w kierunku wystąpienia objawów depresji i w razie konieczności skierować na odpowiednie leczenie.**

Samobójstwo/Myślenie samobójcze lub kliniczne

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza 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 produktu Topiramát-AET.

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.

Uzupełnianie kalorii

U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie masy ciała, należy rozważyć zastosowanie odpowiedniej diety lub zwiększenie ilości spożywanego pokarmu.

Odpowiednie nawadnianie

W trakcie leczenia topiramatem bardzo ważne jest odpowiednie nawodnienie organizmu. Nawodnienie może zmniejszyć ryzyko powstawania kamicy nerkowej. Leczenie topiramatem może zmniejszać pocenie się, głównie u dzieci.

Odpowiednie nawodnienie przed i w trakcie aktywności, takiej jak sport lub wystawienie na działanie wysokiej temperatury, może zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8).

Profilaktyka migreny u dorosłych

Topiramat powinien być stosowany wyłącznie w profilaktyce migreny a nie do leczenia jej ostrych stanów. Pacjenci długo leczeni topiramatem z powodu profilaktyki migreny powinni być regularnie ważeni i monitorowani w kierunku utraty masy ciała. W przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia masy ciała, należy rozważyć odstawienie leku.

Laktoza

Produkt leczniczy Topiramat-AET zawiera jednowodną laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp bądź zaburzeniem wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramatu na inne leki przeciwpadaczkowe

Topiramat nie wpływa na stężenia w osoczu innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina, kwas walproinowy czy lamotrygina. Podczas jednoczesnego podawania topiramatu i fenytoiny niezbyt często obserwowano zwiększenie stężeń fenytoiny w osoczu. Prawdopodobnie jest to związane z hamowaniem aktywności enzymu (CYP2C 2_{meph.})

U pacjentów przyjmujących fenytoinę, którzy wykazują objawy przedawkowania, należy monitorować stężenia fenytoiny w osoczu.

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramat

Stężenie topiramatu w osoczu jest zmniejszone przez fenytoinę i karbamazepinę. W przypadku dodania lub odstawienia tych leków może być konieczne dostosowanie dawki topiramatu. Dostosowanie dawki należy przeprowadzać stopniowo z uwzględnieniem reakcji klinicznej. Kwas walproinowy lub lamotrygina nie wpływają na topiramat. Rzadko donoszono o encefalopatii z hiperamonemią lub bez hiperamonemii u pacjentów leczonych topiramatem, przyjmujących jednocześnie walproinian bądź inne leki przeciwpadaczkowe.

Digoksyna

W badaniu klinicznym obserwowano zmniejszenie o 12% stężenia (AUC) digoksyny w surowicy po pojedynczej dawce topiramatu. U pacjentów otrzymujących digoksynę, u których dołącza się lub wycofuje leczenie topiramatem należy monitorować stężenie topiramatu w surowicy.

Doustne preparaty antykoncepcyjne

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotniczek topiramat był przyjmowany w zakresie dawek od 50 mg do 200 mg na dobę jednocześnie ze złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 1 mg noretysteronu i 35 µg etynylestradiolu. Żadne inne leki nie były dodatkowo stosowane. Nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian średniej wartości AUC (pola pod krzywą) substancji czynnych złożonego środka antykoncepcyjnego. W dalszym badaniach, w przypadku podawania topiramatu w dawkach 200 mg, 400 mg i 800 mg na dobę w leczeniu wspomagającym u pacjentek przyjmujących

kwasy walproinowe, wartość AUC etynylestradiolu zmniejszyła się w stopniu istotnym statystycznie (o 18%, 21% i 30%).

W innym badaniu, topiramatu (w dawkach od 50 mg do 800 mg na dobę) nie miał znaczącego wpływu na wartość AUC noretysteronu.

Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane. Należy liczyć się ze zmniejszoną skutecznością działania antykoncepcyjnego oraz z częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych u pacjentek przyjmujących złożone preparaty antykoncepcyjne w skojarzeniu z topiramatem. Skuteczność antykoncepcji może się także zmniejszyć, nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe.

Pacjentki przyjmujące preparaty antykoncepcyjne zawierające estrogen należy pouczyć o konieczności zgłaszania lekarzowi wszelkich zmian cyklu miesięczkowego.

Hydrochlorotiazyd (HCTZ)

W badaniu kinetyki, HCTZ zwiększał stężenie topiramatu w osoczu o około 30%, w związku z czym może być wymagane zmniejszenie dawki. Jednoczesne podawanie topiramatu nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę HCTZ.

Wyniki laboratoryjnych badań klinicznych wykazują zmniejszenie stężeń potasu w surowicy krwi po podaniu topiramatu lub HCTZ, które było większe, gdy HCTZ i topiramatu były podawane jednocześnie.

Metformina

Wyniki badania, w którym metforminę podawano w monoterapii i w skojarzeniu z topiramatem zdrowym ochotnikom wykazały, że średnie maksymalne stężenie metforminy ($C_{\max}$) zwiększa się o 18% a średnia wartość AUC_{0-12h} o 25%. Średni klirens CL/F zmniejszył się o 20%, gdy metformina była podawana w skojarzeniu z topiramatem. Topiramatu nie miał wpływu na wartość $t_{\max}$ metforminy. Po doustnym podaniu topiramatu, gdy podawany jest jednocześnie z metforminą, jego klirens w osoczu może być zmniejszony. Zakres zmian klirensu nie jest znany.

Kliniczne znaczenie wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu i *vice versa* nie zostało odpowiednio wyjaśnione. Gdy topiramat jest dodawany lub wycofywany u pacjentów leczonych metforminą, należy dokładnie monitorować zwykłe parametry kontroli przebiegu cukrzycy.

Pioglitazon

Jednoczesne podawanie z pioglitazonem nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę topiramatu w stanie stacjonarnym. Topiramat powoduje zmniejszenie ekspozycji na pioglitazon o 15% oraz ekspozycji na aktywne (ale słabiej działające) hydroksy- i ketometabolity pioglitazonu odpowiednio o 16% i 60%. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Jeżeli topiramat jest dołączany lub wycofywany u pacjentów leczonych pioglitazonem, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe monitorowanie pacjentów w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Dodatkowe badania farmakokinetycznych interakcji z lekami

Topiramat nie powoduje zmiany ekspozycji na amitryptylinę. Topiramat zwiększa jednak ekspozycję na aktywny metabolit amitryptyliny - nortryptylinę o 20%.

Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane.

Topiramat nie zmienia ekspozycji na haloperydol. Jednakże topiramat zwiększa ekspozycję na aktywny metabolit haloperydolu o 31%. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane.

Nie występuje interakcja farmakokinetyczna pomiędzy topiramatem i dihydroergotaminą lub pizotifenem.

Topiramat nie wpływa na farmakokinetykę sumatryptanu (podawanego doustnie lub podskórnio).

Inne

Topiramat stosowany jednocześnie z innymi lekami powodującymi predyspozycje do kamicy nerkowej, może zwiększać ryzyko kamicy nerkowej. W czasie stosowania topiramatu należy unikać tych leków, ponieważ mogą one stwarzać środowisko fizjologiczne zwiększające ryzyko tworzenia się kamieni nerkowych.

Topiramate hamuje aktywność enzymu CYP2C19 i może wpływać na inne substancje, metabolizowane przez ten enzym, takie jak: diazepam, imipramina, moklobemid, proganil, omeprazol. Nie prowadzono jednak badań na ten temat. Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów anhidrazy węglanowej (np. sultiam, zonizamid) oraz topiramatu nie zostało zbadane w badaniach klinicznych. Skojarzenie tych leków może zwiększyć u niektórych pacjentów działania niepożądane ze względu na hamowanie anhidrazy węglanowej.

W trakcie jednoczesnego stosowania topiramatu i soli litu należy kontrolować stężenie litu w surowicy krwi, ponieważ w zależności od dawki topiramatu stężenie litu w surowicy może być zmniejszone lub zwiększone. Badania interakcji farmakokinetycznych u pacjentów z cukrzycą typu II wykazały zmniejszenie o 25% wartości AUC dla glibenklamidu po dołączeniu topiramatu (150 mg na dobę) do leczenia glibenklamidem (5 mg na dobę). Ogólnoustrojowa ekspozycja na czynne metabolity glibenklamidu była także zmniejszona. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym była niezmienną. W przypadku dołączenia topiramatu do leczenia glibenklamidem lub dołączenia glibenklamidu do leczenia topiramatem należy prowadzić dokładne monitorowanie pacjenta w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy. Badania interakcji farmakokinetycznych wykazały, że topiramate wpływa na farmakokinetykę flunaryzyny, diltiazemu oraz farmakokinetykę metabolitów diltiazemu i propanololu. Propanolol i diltiazem zwiększają stężenie topiramatu w osoczu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych (zniekształcenie kończyn oraz wady rozwojowe części czaszkowo-twarzowej, niewydolność serca) po stosowaniu niektórych leków przeciwpadaczkowych w pierwszych trzech miesiącach ciąży. Leczenie skojarzone może zwiększyć ryzyko wad rozwojowych.

Wykazano teratogeny wpływ topiramatu u badanych gatunków (myszy, szczury i

króliki). U szczurów wykazano, że topiramate przenikał barierę łożyskową.

Padaczka

Nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem stosowania topiramatu u kobiet w ciąży. Dlatego topiramate powinien być stosowany w ciąży tylko w przypadkach, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki spodziectwa u niemowląt płci męskiej narażonych na kontakt *in utero* z topiramatem podawanym w monoterapii lub jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Jednakże nie ustalono związku przyczynowego reakcji z topiramatem.

W czasie ciąży, ograniczenie lub zaprzestanie profilaktyki napadów padaczkowych może nieść ze sobą znaczne ryzyko dla matki i płodu, zapewne poważniejsze niż ryzyko wad rozwojowych.

W czasie ciąży leki przeciwpadaczkowe powinny być przepisywane z pełną świadomością tego ryzyka.

Wskazanie w profilaktyce migreny

Profilaktyka migreny: produkt leczniczy Topiramate-AET jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, jeżeli nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Okres karmienia piersią

Topiramate przenika do mleka kobiecego. Nieliczne obserwacje wskazują, że stosunek zawartości leku w osoczu i w mleku wynosi 1 : 1. Dlatego topiramate powinien być stosowany w trakcie karmienia piersią tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

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

Topiramát ma znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Topiramát działa na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy i inne podobne objawy. Powyższe działania niepożądane mogą być potencjalnie niebezpieczne dla pacjentów kierujących pojazdami oraz obsługujących urządzenia mechaniczne, zwłaszcza do chwili ustalenia indywidualnej reakcji pacjenta na lek.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość, krwawienie z nosa, plamica, leukopenia, małopłytkowość		Neutropenia
Zaburzenia układu nerwowego	Bezład, parestezje, zaburzenia mowy, afazja	Drżenie, nieprawidłowa koordynacja, nieprawidłowy chód, oczopląs, zaburzenia smaku	Hipokinezja, osłupienie	

Zaburzenia oka	Podwójne widzenie, nieprawidłowe widzenie			Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania, ból oczu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność	
Zaburzenia żołądka-jelit		Zaparcia, ból brzucha	Biegunka, wymioty oraz suchość błony śluzowej jamy ustnej	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu, kamica nerkowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie	Zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych i świąd	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała	Kwasica metaboliczna		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zawroty głowy, zmęczenie, senność, nerwowość,	Bóle kości, reakcja alergiczna, bezsenność		

	bóle głowy, nudności			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		Zaburzenia menstruacji, impotencja		
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia pamięci, anoreksja, splątanie i spowolnienie psychoruchowe, depresja, zaburzenia koncentracji, niepokój	Apatia, astenia, euforia, labilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia funkcji poznawczych, zmniejszenie libido, reakcje agresywne, psychoza lub objawy psychotyczne	Halucynacje, zaburzenia osobowości, myśli samobójcze, próby samobójcze	

U pacjentów leczonych topiramatem w terapii uzupełniającej, odnotowano około 1 przypadku zakrzepów z zatorami na 100 pacjentolat. Większość z nich była leczona przez ponad pół roku i była narażona na więcej niż jeden czynnik ryzyka. Nie ustalono związku przyczynowego z topiramatem.

Ponieważ topiramat jest najczęściej podawany jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, trudno jest określić, który z tych leków (jeżeli

którykolwiek) ma związek z działaniami niepożądanymi.

Pod względem jakościowym, rodzaje zdarzeń niepożądanych zaobserwowane w badaniach monoterapii, były zasadniczo podobne do tych, które zaobserwowano podczas badań dotyczących terapii uzupełniających. Z wyjątkiem parestezji i zmęczenia, częstość zgłaszania tych działań niepożądanych była podobna lub mniejsza w badaniach z zastosowaniem monoterapii. W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, działania niepożądane o istotnym znaczeniu klinicznym występowały u 10% lub więcej dorosłych pacjentów otrzymujących topiramát i obejmowały: parestezje, ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy, senność, zmniejszenie masy ciała, nudności i jadłowstręt.

Na podstawie danych po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, kwasicy metabolicznej i pojedynczych przypadkach zapalenia wątroby i niewydolności wątroby u pacjentów leczonych topiramatem. Dane z badań klinicznych wskazują, że stosowanie topiramatu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi średnio o 4 mmol/l (patrz również punkt 4.4). Rzadko podczas stosowania topiramatu informowano o zmniejszonym poceniu się z towarzyszącymi mu objawami: gorączka i uderzenia krwi do głowy. Większość z tych doniesień dotyczyła dzieci. Niezbyt częste były informacje o przypadkach związanych z samobójstwem (patrz punkt 4.4). Otrzymywano również informacje o pojedynczych przypadkach wystąpienia pęcherzowych zmian w obrębie skóry i reakcjach dotyczących błony śluzowej (w tym rumienia wielopostaciowego, pęcherzycy, zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozpływniej naskórka). Większość tych zgłoszeń dotyczyła pacjentów przyjmujących inne leki, mogące również powodować pęcherzowe zmiany skóry i reakcje dotyczące błony śluzowej.

Otrzymywano rzadkie zgłoszenia o występowaniu u pacjentów leczonych topiramatem ostrej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania (patrz również punkt 4.4). Objawy obejmowały ostre pogorszenie ostrości wzroku i (lub) ból oczu, zwykle w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia

leczenia topiramatem. Przypadki te odnotowano zarówno u dzieci jak i u dorosłych.

Z obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia o przemijającej ślepecie. Nie ustalono jednak związku przyczynowego z leczeniem.

W badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki migreny, z podwójnie ślepą próbą, działania niepożądane związane z dawką występowały zasadniczo rzadziej niż w badaniach dotyczących leczenia padaczki, ze względu na stosowanie mniejszych dawek w badaniach dotyczących migreny.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu topiramatu. Objawy to: drgawki, senność, zaburzenia mowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia myślenia, letarg, zaburzenia koordynacji, osłupienie, niedociśnienie, bóle brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresja. W większości przypadków nie obserwowano poważnych powikłań, ale istnieją doniesienia o zgonach po łącznym przedawkowaniu różnych substancji, w tym topiramatu.

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

Pacjent, który zażył dawkę topiramatu szacowaną na 96 - 110 g, został przyjęty do szpitala w śpiączce trwającej 20-24 godziny. Pacjent w pełni odzyskał zdrowie po 3-4 dniach.

Leczenie

W ostrym przedawkowaniu topiramatu, jeśli do jego zażycia doszło niedawno, należy niezwłocznie opróżnić żołądek przez płukanie lub wywołanie wymiotów. Wykazano, że węgiel aktywowany adsorbuje topiramat *in vitro*. Wskazane jest stosowanie ogólnego leczenia podtrzymującego oraz środków

ostrożności. Topiramat może być bardzo skutecznie usuwany na drodze hemodializy. Należy zapewnić odpowiednią podaż płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, preparat przeciwmigrenowy; kod ATC: N03AX11

Topiramat jest nowym lekiem przeciwpadaczkowym sklasyfikowanym jako pochodna amidosulfonianowa monosacharydu. Zidentyfikowano trzy właściwości farmakologiczne topiramatu mogące przyczynić się do jego działania przeciwdrgawkowego.

Topiramat zmniejsza częstość powstawania potencjałów czynnościowych w neuronach poddawanych depolaryzacji, najprawdopodobniej przez blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych.

Topiramat zwiększa aktywność GABA wobec niektórych rodzajów receptorów GABA.

Topiramat wykazuje słabe działanie antagonistyczne w zakresie pobudzania receptorów kainianowych i AMPA, podtypu receptorów glutaminianowych, bez widocznego wpływu na aktywność N-metylo-D-asparagianu (NMDA) na podtyp NMDA receptora.

Ponadto topiramat hamuje niektóre izoenzymy anhidrazy węglanowej. Nie jest to jednak główny składnik aktywności przeciwpadaczkowej topiramatu.

Skuteczność topiramatu w profilaktyce migreny została oceniona w dwóch wieloośrodkowych, zrandomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, z równoległymi grupami, którym podawano placebo. Wyniki badań oceniających dawki topiramatu 50 mg na dobę (N=233), 100 mg na dobę (N=244) i 200 mg na dobę (N=228) wykazały średnie procentowe zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego przy średnim wskaźniku miesięcznym okresu migreny odpowiednio o 35%, 51% i 49%, w porównaniu z 21% w grupie placebo (n=229). Topiramat w dawkach 100 i 200 mg na dobę

wykazał lepsze statystycznie wyniki niż placebo, podczas gdy różnice dla dawki 50 mg na dobę w porównaniu z placebo nie były statystycznie istotne. 27% pacjentów przyjmujących topiramát w dawce 100 mg na dobę osiągnęło zmniejszenie częstości migreny o co najmniej 75% (w grupie placebo o 11%), podczas gdy 52% osiągnęło zmniejszenie częstości migreny o co najmniej 50% (w grupie placebo o 23%).

W trzecim wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, z równoległą grupą, której podawano placebo, miesięczna częstotliwość okresów migreny (pierwszorzędowy punkt końcowy) zmniejszyła się o – 0,8 okresu na miesiąc od okresu początkowego dla placebo. Zmniejszenie po dawce topiramatu 100 mg na dobę wyniosło – 1,6 okresu na miesiąc, a po dawce topiramatu 200 mg na dobę 1,1 okresu na miesiąc. Różnice nie były statystycznie istotne.

W badaniu uzupełniającym nie stwierdzono statystycznie znaczących różnic pomiędzy docelową dawką topiramatu 200 mg na dobę a placebo w zmianie częstości epizodów migreny w miesiącu w stosunku do wartości początkowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Topiramát jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym 400 mg leku, maksymalne stężenie w osoczu zostało osiągnięte po około 2 godzinach. Farmakokinetyka topiramatu w badanym zakresie dawek (od 200 mg na dobę do 800 mg na dobę) ma charakter liniowy o proporcjonalnym do dawki zwiększeniu stężenia w osoczu. Na podstawie badania radioaktywności moczu średni stopień absorpcji po podaniu 100 mg topiramatu oznaczonego ^{14}C wyniósł co najmniej 81%. Wpływ posiłku na topiramát nie jest klinicznie znaczący.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji została oznaczona jako 0,55 – 0,81 l/kg po

pojedynczych dawkach do 1200 mg. Istnieje zależność objętości dystrybucji od płci, objętość dystrybucji u kobiet stanowi ok. 50% objętości u mężczyzn. Wiadomo, że topiramate wiąże się z erytrocytami, ale wiązanie jest nasycone przy stężeniu 3 – 10 µg/ml. Na ogół 13-17% topiramatu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

U zdrowych ochotników topiramate jest umiarkowanie metabolizowany (około 20%). Metabolizm topiramatu może zwiększyć się nawet do 50% u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpadaczkowe o działaniu indukującym enzymy metabolizujące leki. Z osocza, moczu i ludzkiego kału wyodrębniono, scharakteryzowano i określono sześć metabolitów.

Wydalenie

U ludzi topiramate i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Klirens nerkowy wynosi około 18 ml/min. Jest to mniej niż się spodziewano i wskazuje na kanalikową reabsorpcję topiramatu. Na ogół, po podaniu doustnym u ludzi, klirens osoczowy wynosi około 20 do 30 ml/min. Topiramate wykazuje farmakokinetykę liniową przy zachowaniu stałego klirensu osoczowego, a pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie od 100 mg do 400 mg po podaniu pojedynczej dawki doustnej u zdrowych osób.

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek mogą potrzebować 4 do 8 dni, aby osiągnąć stan stacjonarny stężenia w osoczu, podczas gdy pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek zajmuje to 10 do 15 dni. Średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) u zdrowych ochotników, po wielokrotnym podawaniu dwa razy na dobę dawki 100 mg, wyniosło około 7 µg/ml. Po wielokrotnym podawaniu dwa razy na dobę dawek 50 mg i 100 mg topiramatu, średni okres półtrwania w osoczu wynosił około 21 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci

W badaniu 70 dzieci (w wieku 1-17 lat) oraz 70 osób dorosłych dobranych pod względem współistniejącego leczenia, klirens osoczowy topiramatu po podaniu doustnym (CL/F) jest największy u małych dzieci i stopniowo zmniejsza się wraz z wiekiem do okresu dojrzewania. W przypadku braku jednoczesnego stosowania leków indukujących enzymy, średnia wartość CL/F topiramatu była o 72% większa u dzieci w wieku 1-9 lat niż u osób dorosłych ($51,1 \pm 23,8$ vs $28,4 \pm 15,3$ ml/h/kg mc.), a wartość CL/F u dzieci w wieku powyżej 10 lat była porównywalna z wartością CL/F u osób dorosłych. Wielkość oddziaływania, z jaką leki przeciwpadaczkowe wpływają na stężenie topiramatu w osoczu, była podobna u dzieci, młodzieży i osób dorosłych (tj. 1,5-2 krotnie większa niż w przypadku niestosowania leków indukujących enzymy).

Zaburzenia czynności nerek

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu jest zmniejszony u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. W przypadku klirensu kreatyniny poniżej 60 ml/min, klirens osoczowy jest dwukrotnie mniejszy, a w przypadku klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min - 2-4-krotnie mniejszy.

Zaburzenia czynności wątroby

Klirens osoczowy topiramatu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby zmniejsza się o 20-30%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Po podaniu doustnym, wartości LD₅₀ u myszy i szczura wynosiła powyżej 2300 mg/kg mc. na dobę, a u psa powyżej 400 mg/kg mc. na dobę.

W badaniu toksyczności dawki pojedynczej u zwierząt, kliniczne objawy ostrego zatrucia dotyczyły głównie OUN i obejmowały ataksję, zmniejszoną aktywność ruchową, drżenie i napady drgawek klonicznych.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej topiramatu u myszy i szczura wykazały rozrost komórek nabłonkowych żołądka, zmniejszenie liczby komórek okładzinowych oraz zwiększenie stężenia gastryny w surowicy, które było przemijające po zaprzestaniu leczenia. Obserwowano również alkalizację moczu, mineralizację nabłonka dróg moczowych oraz powstawanie kamieni, jak również nieprzemijający rozrost komórek nabłonka pęcherza moczowego i miedniczek nerkowych. Nie dochodziło do rozwoju nowotworu. U psów to działanie nie występowało. Wymienione działania są przypisywane hamowaniu przez topiramat anhidrazy węglanowej, które wydaje się być znacznie wyraźniejsze u szczurów niż u ludzi (zgodnie z badaniami farmakologicznymi).

Obserwowane zwiększenie masy wątroby (u psa, szczura i myszy), a także przerost środkowej części zrazika wątrobowego i ogniska eozynofilowe (szczur, mysz), nie mogą być tłumaczone indukcją enzymów spowodowaną przez duże dawki topiramatu.

Innymi efektami, które można przypisać działaniu hamującemu na anhidrazę węglanową były: zmniejszenie hematokrytu, stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów (szczur, pies), przypuszczalnie spowodowane przez rozcieńczenie krwi; zwiększone spożycie wody, diureza, zmiany wydalania jonów (Na^+ , K^+ , Cl^-) w moczu (szczur), zwiększenie stężenia chlorków i zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi (pies).

Działanie rakotwórcze:

U szczurów nie wykazano zwiększenia częstości występowania nowotworów w następstwie podawania topiramatu w maksymalnej dawce 120 mg/kg mc./dobę przez 24 miesiące. Obserwowano zwiększenie liczby nowotworów

pęcherza moczowego u myszy, szczególnie w grupie otrzymującej największą dawkę (300 mg/kg mc.). Ponieważ nowotwory pęcherza moczowego tego typu histomorfologicznego nie były uprzednio obserwowane u innych gatunków ssaków, w tym ludzi, nie są one klasyfikowane jako mające znaczenie kliniczne.

Działanie mutagenne

Topiramat był przedmiotem wielu różnych badań *in vitro* i *in vivo*.

Przeprowadzone badanie nie przyniosły dowodów działania mutagennego (mutacje genowe, aberracje chromosomalne).

Działanie toksyczne na układ rozrodczy

W badaniach toksyczności ogólnej stwierdzono działanie toksyczne topiramatu dotyczące głównie żołądka, nerek, pęcherza moczowego oraz krwi (niedokrwistość). Wyraźne działanie toksyczne występowało w przypadku ogólnoustrojowej ekspozycji zwierząt, które było mniejsze niż spodziewane działanie u pacjentów otrzymujących zalecane leczenie.

Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane, jednak nie można go wykluczyć.

Badania działania toksycznego na układ rozrodczy wykazały, że topiramat działał teratogennie u badanych gatunków (myszy, szczury i króliki), w przypadku ogólnoustrojowej ekspozycji, która była mniejsza niż spodziewana u pacjentów poddanych zalecanemu leczeniu. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane, jednak nie można go wykluczyć.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Kopowidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Makrogol 3350

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium lub butelki z HDPE.

Opakowanie zawiera 30, 60, 100 lub 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności przy usuwaniu

Brak szczególnych wymagań.

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

Alfred E. Tiefenbacher

(GmbH & Co. KG)

Van-der-Smissen-Strasse 1

D-22767 Hamburg

Niemcy

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

Pozwolenie nr 17088

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

2010-08-04

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

2010-08-04