

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symtopiram, 25 mg, tabletki powlekane
Symtopiram, 50 mg, tabletki powlekane
Symtopiram, 100 mg, tabletki powlekane
Symtopiram, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg, 50 mg, 100 mg lub 200 mg topiramatu (*Topiramatum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Tabletki 25 mg są białe, okrągłe, z napisem „APO” na jednej stronie i „TP 25” na drugiej.
Tabletki 50 mg są jasnożółte, okrągłe, z napisem „APO” na jednej stronie i „TP 50” na drugiej.
Tabletki 100 mg są musztardowe, okrągłe, z napisem „APO” na jednej stronie i „TP 100” na drugiej.
Tabletki 200 mg są czerwono-brązowe, okrągłe, z napisem „APO” na jednej stronie i „TP 200” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza: leczenie uzupełniające u pacjentów z padaczką z częściowymi i (lub) uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza: monoterapia u pacjentów z padaczką z częściowymi i (lub) uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Dorośli: lek drugiego rzutu w profilaktyce migreny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Należy stopniowo zwiększać dawki topiramatu w celu uzyskania optymalnej kontroli napadów padaczkowych.

Topiramat można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając wystarczającą ilością płynu.
Tabletek nie należy dzielić ani przełamywać.

Padaczka: leczenie uzupełniające u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej:

Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 25 do 50 mg podawanej wieczorem przez tydzień. Całkowitą dawkę dobową można następnie zwiększać o 25 do 50 mg w odstępach jedno- lub dwutygodniowych. Topiramat powinien być przyjmowany dwa razy na dobę. Jeśli pacjent nie toleruje takiego schematu zwiększania dawki, można zastosować mniejsze wartości przyrostu dawki lub dłuższe odstępy czasowe między zwiększeniem dawki. Zwiększając dawki należy się kierować reakcją kliniczną na leczenie.

W badaniach klinicznych, w których topiramat był stosowany w leczeniu uzupełniającym, dawka 200 mg została uznana za skuteczną. Była to także najmniejsza badana dawka. Dlatego też, tę dawkę należy uznać za najmniejszą skuteczną dawkę. Zazwyczaj stosowana dawka dobową to 200 do 400 mg podawana w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów skuteczne leczenie jest możliwe za pomocą jednej dawki na dobę, podczas gdy u niektórych pacjentów mogą być wymagane dawki do 800 mg/dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 800 mg.

Padaczka: monoterapia u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej:

Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej wieczorem przez tydzień. Następnie całkowitą dawkę dobową można zwiększać o 25 do 50 mg w jedno- lub dwutygodniowych odstępach. Topiramat należy przyjmować dwa razy na dobę. Jeśli pacjent nie toleruje takiego schematu zwiększania dawki, można zastosować mniejsze wartości przyrostu dawki lub dłuższe odstępy czasowe między zwiększeniem dawki. Zwiększając dawki należy się kierować reakcją kliniczną na leczenie.

Zalecana początkowa dawka topiramatu w monoterapii u dorosłych wynosi 100 mg/dobę, a maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 400 mg.

Podczas odstawiania równocześnie stosowanych innych leków przeciwpadaczkowych w celu uzyskania monoterapii topiramatem, należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ na kontrolowanie napadów. Jeśli bezpieczeństwo pacjenta nie wymaga nagłego przerwania leczenia równocześnie stosowanymi innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zaleca się stopniowe zaprzestanie leczenia poprzez zmniejszanie wielkości dawek tych leków o jedną trzecią, co drugi tydzień. Stężenia topiramatu zwiększają się po zaprzestaniu stosowania leków indukujących enzymy wątrobowe. W przypadku istnienia wskazań klinicznych, konieczne może być zmniejszenie dawki topiramatu.

Powyższe dawki są zalecane dla wszystkich dorosłych pacjentów, w tym pacjentów w podeszłym wieku, chyba że występuje u nich choroba nerek (patrz punkt 4.4).

Lek drugiego rzutu w profilaktyce migreny

Dawkę należy zwiększać stopniowo. Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej wieczorem przez okres jednego tygodnia. Dawkę należy następnie zwiększać o 25 mg/dobę w odstępach jednotygodniowych. Jeśli pacjent nie toleruje schematu zwiększania dawki, odstępy między dostosowywaniem dawki mogą zostać wydłużone.

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w profilaktyce migreny wynosi 100 mg/dobę, podzielona na dwie dawki. Większe dawki nie powodowały lepszego rezultatu. U niektórych pacjentów korzystne może być podawanie całkowitej dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Ustalając dawkowanie i zwiększając dawki należy się kierować reakcją kliniczną na leczenie.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek:

U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-69 ml/min) i ciężkim (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaburzeniem czynności nerek zaleca się rozpoczęcie leczenia od połowy zazwyczaj stosowanej dawki dobowej, stosując mniejsze wartości przyrostu dawki i wolniejsze tempo zwiększania niż zazwyczaj. Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów, ustalając schemat zwiększania dawki należy się kierować reakcją kliniczną na leczenie, mając jednocześnie świadomość, że u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek po każdorazowej zmianie dawki może być wymagany dłuższy czas do momentu uzyskania stanu stacjonarnego. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek uzyskanie stałych stężeń może zająć 10 do 15 dni w porównaniu do 4 do 8 dni w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby topiramat należy podawać z zachowaniem ostrożności z uwagi na możliwość zmniejszenia klirensu topiramatu.

Pacjenci poddawani hemodializie

Topiramat jest usuwany z osocza za pomocą hemodializy. Dlatego też w przypadku dializy należy zastosować dodatkową dawkę (odpowiadającą około połowie dawki dobowej). Dawka jest obliczana na podstawie jednej czwartej dobowej dawki przed dializą i po dializie. Dodatkowa dawka może się

różnić w zależności od metod przeprowadzania dializy oraz od zastosowanego sprzętu do dializ. Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów, zwiększanie dawki musi być oparte na odpowiedzi klinicznej na leczenie (np. kontrola napadów padaczkowych, uniknięcie wystąpienia działań niepożądanych).

Odstawienie leczenia

Topiramát należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania możliwości nasilenia napadów padaczkowych. W badaniach klinicznych dawki zmniejszano o 50 do 100 mg/dobę w jednotygodniowych odstępach. U niektórych pacjentów zmniejszanie dawki następowało szybciej i bez komplikacji.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną – topiramát lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Profilaktyka migreny: w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

W okresie ciąży występowanie napadów padaczkowych stanowi duże ryzyko zarówno dla matki jak i dla nienarodzonego dziecka. Zapobieganie napadom padaczkowym przez topiramát, pod warunkiem że jest podawany we właściwym wskazaniu, przewyższa zatem ryzyko wad rozwojowych płodu. Jednakże zapobieganie napadom migreny nie przewyższa tego zagrożenia. W rezultacie, topiramát we wskazaniu do profilaktyki migreny jest przeciwwskazany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenie czynności nerek

Główną drogą wydalania topiramátu w postaci niezmienionej i jego metabolitów są nerki. Wydalanie nerkowe jest uzależnione od czynności nerek i jest niezależne od wieku pacjenta. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie dotyczące stosowania topiramátu u dzieci w wieku 12 lat i młodszych jest niewielkie.

Migrena

Topiramát należy stosować wyłącznie w profilaktyce migreny i nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu ostrych napadów migrenowych.

Pacjenci otrzymujący długotrwale topiramát w profilaktyce migreny powinni być regularnie wazeni i obserwowani w kierunku utraty masy ciała. W razie wystąpienia klinicznie znaczącego zmniejszenia masy ciała, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Nawodnienie

Ważne jest przyjmowanie wystarczającej ilości płynów w trakcie stosowania topiramátu.

Przyjmowanie płynów może zmniejszyć ryzyko powstawania kamicy nerkowej (patrz poniżej).

Leczenie topiramátem może zmniejszać pocenie się, zwłaszcza u dzieci. Czynności, takie jak bieganie lub narażenie na stosunkowo wysokie temperatury w trakcie stosowania topiramátu, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8).

Kamica nerkowa

U pacjentów, szczególnie z predyspozycją do kamicy nerkowej, istnieje zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych i związanych z nimi objawów, takich jak kolka nerkowa, ból nerek lub ból w boku.

Czynnikami ryzyka rozwoju kamicy nerkowej są: wcześniejsze występowanie kamicy nerkowej, kamica nerkowa w wywiadzie rodzinnym oraz hiperkalciuria. Żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza jednak o tworzeniu się kamieni nerkowych w trakcie leczenia topiramatem. Jeśli topiramat jest jednocześnie podawany z innymi produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do kamicy nerkowej (acetaloamid, triamteren, witamina C > 2 g/dobę), ryzyko może być zwiększone. Podczas stosowania topiramatu należy unikać tego rodzaju leków, jak również diet ketogennych, gdyż zwiększa to ryzyko powstawania kamieni nerkowych.

Zaburzenie czynności wątroby

Należy zachować ostrożność stosując topiramat u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby ze względu na możliwość zmniejszenia klirensu topiramatu.

Ostra krótkowzroczność oraz wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

U pacjentów przyjmujących topiramat obserwowano przypadki ostrej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania (patrz również punkt 4.8). Leczenie obejmuje odstawienie topiramatu tak szybko jak to jest możliwe, w ocenie lekarza prowadzącego, oraz odpowiednie postępowanie zmierzające do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Kwasica metaboliczna

Kwasica metaboliczna hiperchloremiczna (zmniejszone stężenie wodorowęglanów w surowicy poniżej prawidłowej wartości przy braku alkalozy oddechowej) jest związana z leczeniem topiramatem. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy jest spowodowane hamującym działaniem topiramatu na nerkową anhidrazę węglanową. Na ogół zmniejszenie stężenia wodorowęglanów występuje w początkowej fazie leczenia, jednak może wystąpić w każdym momencie terapii. Ten rodzaj zmniejszenia stężenia występuje często, jednak zazwyczaj jest ono niewielkie do umiarkowanego (średnie zmniejszenie o 4 mmol/l po dawkach wynoszących 100 mg/dobę lub więcej u dorosłych i po około 6 mg/kg mc./dobę u dzieci). W rzadkich przypadkach u pacjentów wystąpiło zmniejszenie stężenia do wartości poniżej 10 mmol/l. Choroby lub sposoby leczenia sprzyjające powstawaniu kwasicy (takie jak choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddechowe, stan padaczkowy, biegunka, operacja chirurgiczna, dieta ketogenna lub niektóre leki) mogą się przyczynić do zmniejszenia stężenia wodorowęglanów na skutek stosowania topiramatu. Przewlekła kwasica metaboliczna zwiększa ryzyko powstawania kamieni nerkowych.

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowodować osteomalację (krzywicę) i zmniejszyć tempo wzrostu. Nie przeprowadzono systematycznych badań wpływu topiramatu na wzrost i jego następstw dotyczących kości, ani u populacji pacjentów pediatrycznych, ani u populacji dorosłych.

Podczas leczenia topiramatem, szczególnie u pacjentów ze stanami lub leczonych metodami, które sprzyjają powstawaniu kwasicy metabolicznej, zaleca się oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi. Jeśli dojdzie do rozwoju i utrzymywania się kwasicy metabolicznej, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia topiramatem (zmniejszając dawki).

Zaburzenia nastroju/depresja

Podczas leczenia topiramatem często występują zaburzenia nastroju i depresja (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować w kierunku wystąpienia objawów depresji i w razie konieczności należy skierować na odpowiednie leczenie.

Próby samobójcze

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany i dostępne dane nie pozwalają wykluczyć zwiększonego ryzyka dla topiramatu. Dlatego pacjenci powinni być obserwowani w kierunku oznak myśli i zachowań samobójczych i odpowiednie leczenie powinno być brane pod uwagę. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia myśli i zachowań samobójczych.

W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą z zastosowaniem topiramatu, dotyczących zatwierdzonych i badanych wskazań, próby samobójcze występowały niezbyt często (patrz punkt 4.8). W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym otrzymujących topiramat odnotowano jedną skuteczną próbę samobójczą. Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną, pacjenci z depresją i (lub) zachowaniami samobójczymi w wywiadzie powinni być starannie obserwowani, w szczególności na początku leczenia. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani, że w razie wystąpienia myśli samobójczych należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramatu na inne leki przeciwpadaczkowe

Dodanie topiramatu do terapii karbamazepiną, kwasem walproinowym lub lamotryginą ma niewielki wpływ lub nie ma wpływu na stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu. W wyjątkowych przypadkach, jednoczesne stosowanie topiramatu i fenytoiny może doprowadzić do zwiększenia stężenia fenytoiny w osoczu. Dlatego też należy kontrolować stężenie fenytoiny w osoczu u pacjentów z objawami toksyczności fenytoiny.

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramat

Jednoczesne podawanie topiramatu z fenytoiną lub karbamazepiną zmniejsza jego stężenie w osoczu, prawdopodobnie poprzez indukcję metabolizmu. Dodanie fenytoiny lub karbamazepiny do leczenia topiramatem (lub ich odstawienie) może wymagać dostosowania dawki topiramatu. Należy to robić zwiększając dawkę do uzyskania skuteczności klinicznej. Dodanie lub odstawienie kwasu walproinowego albo lamotryginy nie powoduje klinicznie znaczących zmian w stężeniu topiramatu w osoczu. Odnotowano pojedyncze przypadki encefalopatii, z hiperamonemią lub bez hiperamonemii, u pacjentów leczonych topiramatem jednocześnie z kwasem walproinowym lub innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna: Po podaniu pojedynczej dawki, pole pod krzywą (AUC) zmniejszyło się o 12% w przypadku jednoczesnego podania topiramatu. W razie jednoczesnego leczenia digoksyną i topiramatem, należy dokładnie monitorować stężenie digoksyny w surowicy krwi. Stężenie digoksyny w surowicy należy starannie kontrolować po odstawieniu topiramatu.

Środki antykoncepcyjne

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, przeprowadzonym wśród zdrowych ochotniczek, monoterapia topiramatem w dawkach 50 do 200 mg/dobę nie miała wpływu na ekspozycję (AUC) w przypadku podania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (zawierającego 1 mg noretysteronu i 35 µg etynylestradiolu). Jednakże w innym badaniu ekspozycja na etynylestradiol uległa istotnemu zmniejszeniu po dawkach 200, 400 i 800 mg/dobę (odpowiednio o 18%, 21% i 30%), podczas gdy ekspozycja na noretysteron pozostała bez zmian. W badaniu tym topiramat był podawany w leczeniu uzupełniającym u pacjentek przyjmujących kwas walproinowy. Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane. Należy rozważyć ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji oraz częstszego występowania krwawień międzymiesiączkowych u pacjentek przyjmujących jednocześnie środki antykoncepcyjne zawierające estrogen i topiramat. Pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogen, powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego o jakichkolwiek zmianach dotyczących krwawienia miesięczkowego.

Lit

U zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie (o 18% dla AUC) ekspozycji układowej na lit w trakcie jednoczesnego podawania topiramatu w dawce 200 mg/dobę. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym farmakokinetika litu pozostała niezmienną w trakcie leczenia topiramatem w dawkach 200 mg/dobę; jednak obserwowano zwiększenie ekspozycji układowej (o 26% dla AUC) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg/dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania z topiramatem należy kontrolować stężenia litu.

Rysperydon

W przypadku jednoczesnego podawania z topiramatem w zwiększanych dawkach wynoszących 100 do 400 mg/dobę przez okres jednego tygodnia oraz przez okres zwiększania dawki, wystąpiło zmniejszenie układowej ekspozycji na rysperydon (odpowiednio o 16% i 33% dla AUC w stanie stacjonarnym, po dawkach odpowiednio 250 i 400 mg/dobę). Obserwowano minimalne zmiany farmakokinetyki całkowitej frakcji czynnej (rysperydon oraz 9-hydroksyrysperydon) oraz nie obserwowano żadnych zmian w przypadku 9-hydroksyrysperydonu. Działanie może być nieznacznie nasilone w trakcie jednoczesnego stosowania przez dłuższy czas i większych dawek topiramatu.

Hydrochlorotiazyd (HCTZ)

HCTZ zwiększa wchłanianie topiramatu o około 30%.

Znaczenie kliniczne tej zmiany nie jest znane, jednak dodanie HCTZ do leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu. Jednoczesne podawanie topiramatu nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę HCTZ. Wyniki laboratoryjnych badań klinicznych wykazały zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi po podaniu topiramatu lub HCTZ, które było większe, gdy HCTZ i topiramat były podawane razem.

Metformina

W badaniu interakcji pomiędzy lekami u zdrowych ochotników oceniono farmakokinetykę metforminy w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu 500 mg metforminy dwa razy na dobę oraz 100 mg topiramatu dwa razy na dobę, po podaniu samej metforminy oraz po jednoczesnym podaniu metforminy i topiramatu. Wyniki tych badań wykazały, że średnia wartość C_{max} oraz średnia wartość AUC_{0-12h} metforminy zwiększyły się odpowiednio o 18 i 25%, podczas gdy średnia wartość CL/F zmniejszyła się o 20%. Topiramat nie powodował zmiany wartości t_{max} metforminy. Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy nie jest jasne. Klirens osoczowy topiramatu podawanego doustnie ulega zmniejszeniu, gdy topiramat jest przyjmowany jednocześnie z metforminą. Zakres zmiany klirensu nie jest znany. Kliniczne znaczenie wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu nie jest jasne. Gdy topiramat jest dodawany lub odstawiany u pacjentów leczonych metforminą, należy zwrócić szczególną uwagę na przeprowadzanie rutynowych kontroli stanu pacjentów z cukrzycą.

Pioglitazon

Jednoczesne stosowanie pioglitazonu nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę topiramatu w stanie stacjonarnym. Topiramat powoduje zmniejszenie wchłaniania pioglitazonu o 15% oraz zmniejszenie wchłaniania czynnych (ale mniej silnych) hydroksy- i ketometabolitów pioglitazonu, odpowiednio o 16 i 60%. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane. Gdy topiramat jest dodawany do terapii pioglitazonem lub pioglitazon do leczenia topiramatem, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe monitorowanie pacjentów, w celu odpowiedniej kontroli przebiegu cukrzycy.

Glibenklamid (Gliburyd)

Skojarzone leczenie z topiramatem podczas powolnego zwiększania dawki przez okres 5 tygodni i urzymania dawki 150 mg/dobę przez okres jednego tygodnia prowadziło do zmniejszenia wartości AUC_{24} gliburydu o 25% oraz umiarkowanego zmniejszenia układowej ekspozycji na czynne metabolity, 4-trans-hydroksygliburyd (M1) oraz 3-cis-hydroksygliburyd (M2). Nie można wykluczyć silniejszego wpływu topiramatu stosowanego w większych dawkach. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym nie uległa zmianie w przypadku jednoczesnego podawania gliburydu. Gdy topiramat jest dodawany do leczenia gliburydem lub gdy gliburyd jest dodawany do terapii topiramatem, należy zwrócić szczególną uwagę na przeprowadzanie rutynowych kontroli stanu pacjentów z cukrzycą.

Diltiazem

Topiramat w dawce 150 mg/dobę zmniejszał ekspozycję na diltiazem i metabolit – deacetylo-diltiazem o odpowiednio 25% i 18%, ale nie zmienił ekspozycji na metabolit – N-demetylodiltiazem. Wpływ topiramatu stosowanego w większych dawkach może być silniejszy. Leczenie diltiazemem powodowało zwiększenie ekspozycji na topiramat o 20%. Działanie diltiazemu może ulec nasileniu, gdy topiramat jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Dodatkowe badania farmakokinetycznych interakcji z lekami

Topiramát nie powoduje zmian wchłaniania amitryptyliny. Jednak topiramát zwiększa wchłanianie czynnego metabolitu amitryptyliny – nortryptyliny – o 20%. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane. Topiramát nie zmienia wchłaniania haloperydolu. Topiramát jednak zwiększa wchłanianie czynnego metabolitu zredukowanego haloperydolu o 31%. Znaczenie kliniczne tego faktu nie jest znane.

Przyjęcie 100 mg topiramátu na dobę nie ma wpływu na farmakokinetykę flunaryzyny.

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę topiramátu. Przyjęcie 150 mg topiramátu na dobę nie ma wpływu na farmakokinetykę wenlafaksyny ani jej czynnego metabolitu. Jednak wpływ większych dawek topiramátu nie jest znany.

Nie zachodzą interakcje farmakokinetyczne pomiędzy topiramátem i propranololem, dihydroergotaminą lub pizotyfenem.

Topiramát nie wpływa na farmakokinetykę sumatryptanu (podawanego doustnie lub podskórníe).

Leki hamujące działanie OUN

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających jednoczesne stosowanie topiramátu z alkoholem lub innymi lekami hamującymi działanie OUN. Z uwagi na możliwość hamowania OUN przez topiramát, jak również występowania innych poznawczych i (lub) neuropsychicznych działań niepożądanych, topiramát w połączeniu z alkoholem i innymi środkami hamującymi OUN należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Możliwe interakcje, które nie zostały zbadane

Topiramát hamuje działanie enzymu CYP 2C19 i może wpływać na inne substancje metabolizowane przez ten enzym, takie jak: diazepam, imipramina, moksobemid, proganil i omeprazol. Nie przeprowadzono jednak badań dotyczących takiego wpływu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Donoszono o zwiększonej liczbie przypadków wad rozwojowych (np.: wada kończyn oraz wady rozwojowe twarzoczaszki, niewydolność serca) w następstwie stosowania niektórych leków przeciwpadaczkowych w pierwszym tryestrze ciąży.

Leczenie skojarzone wydaje się zwiększać ryzyko wad rozwojowych. Dlatego też ważne jest stosowanie monoterapii, gdy tylko jest to możliwe.

Topiramát wykazał działanie teratogenne u badanych gatunków zwierząt (myszy, szczury i króliki). U szczurów topiramát przenika przez łożysko.

Wskazania w padaczkę

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania topiramátu u kobiet w ciąży.

Jednak topiramát powinien być stosowany w czasie ciąży jedynie w przypadku, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Na podstawie doświadczenia uzyskanego po wprowadzeniu leku na rynek, odnotowano przypadki spodziectwa u chłopców narażonych na działanie topiramátu *in utero*, podawanego zarówno w monoterapii jak i z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Nie ustalono jednak związku przyczynowego z topiramátem.

Jeśli jednak profilaktyka napadów jest zmniejszona lub zaniechana, może to stanowić znaczne ryzyko dla matki i płodu, co jest prawdopodobnie poważniejsze niż ryzyko wad rozwojowych. Dlatego też, w okresie ciąży należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leków przeciwpadaczkowych.

Wskazanie w profilaktyce migreny

Profilaktyka migreny: topiramát jest przeciwwskazany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Laktacja

U ludzi topiramát jest wydzielany do mleka matki. Ograniczone badania wskazują na obecność leku w osoczu krwi i mleku matki w stosunku 1:1. Dlatego też należy rozważyć znaczenie karmienia piersią oraz wziąć pod uwagę znaczenie produktu leczniczego dla matki.

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

Leczenie topiramatem może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Topiramát działa na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy i inne powiązane objawy, i z tego powodu może zmniejszać koncentrację konieczną do wykonywania czynności ruchowych. Należy to wziąć również pod uwagę na przykład w przypadku prowadzenia samochodu lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Donoszono o następujących działaniach niepożądanych w trakcie stosowania topiramatu (bardzo często: > 1/10; często: > 1/100, <1/10; niezbyt często: > 1/1000, <1/100; rzadko: > 1/10000, <1/1000; bardzo rzadko: <1/10 000, w tym pojedyncze przypadki).

Profil bezpieczeństwa stosowania topiramatu jest oparty na danych z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z padaczką, którzy przyjmowali topiramát w leczeniu uzupełniającym.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (> 1/10)	Często (> 1/100, < 1/10)	Niezbyt często (> 1/1000, < 1/100)	Rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zawroty głowy, zmęczenie, senność, nerwowość, ból głowy, nudności	bóle kostne, reakcje uczuleniowe, bezsenność		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie masy ciała	kwasicą metaboliczną		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość, krwawienie z nosa, plamica, leukopenia, trombocytopenia		neutropenia
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia pamięci, anoreksja, splątanie, spowolnienie psychoruchowe, depresja, zaburzenia koncentracji, lęk	apatia, astenia, euforia, chwiejność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia funkcji poznawczych, zmniejszone libido, agresywne reakcje, psychoza lub objawy psychotyczne	omamy, depersonalizacja, skłonności samobójcze, próby samobójcze	
Zaburzenia układu nerwowego	ataksja, parestezje, zaburzenia mowy, afazja	drżenie, zaburzenia koordynacji, nieprawidłowy chód, oczopląs, zaburzenia smaku	hipokineza, stupor	
Zaburzenia wątroby i dróg				zwiększenie aktywności

żółciowych				enzymów wątrobowych
Zaburzenia oka	podwójne widzenie, nieprawidłowe widzenie			ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania, ból oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit		zaparcia, bóle brzucha	biegunka, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie	zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, świąd	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu, kamica nerkowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia menstruacji, impotencja		

U pacjentów otrzymujących topiramát w leczeniu uzupełniającym odnotowano jeden przypadek zakrzepu z zatorami na sto pacjentolat. Większość tych pacjentów była leczona przez ponad sześć miesięcy i charakteryzowała się więcej niż jednym czynnikiem ryzyka. Nie można było stwierdzić związku przyczynowego z topiramatem.

Trudno jest ustalić, który z leków może być odpowiedzialny za występowanie tych działań niepożądanych, ponieważ topiramát zwykle jest podawany razem z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Pod względem jakościowym, rodzaje działań niepożądanych obserwowanych w badaniach, w których zastosowano monoterapię, były na ogół takie same, jak te zgłaszane w badaniach nad terapią uzupełniającą. Z wyjątkiem parestezji i zmęczenia, działania niepożądane były zgłaszane często lub mniej często, w porównaniu do badań nad monoterapią. W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą działania niepożądane o istotnym znaczeniu klinicznym występujące u 10% lub więcej dorosłych pacjentów, leczonych topiramatem obejmowały: parestezje, bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, senność, zmniejszenie masy ciała, nudności i anoreksję.

W badaniach prowadzonych po zarejestrowaniu leku, opisywano rzadkie przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i kwasicy metabolicznej, jak również pojedyncze przypadki zapalenia i niewydolności wątroby u pacjentów leczonych topiramatem. Dane z badań klinicznych wskazują, że topiramát ma związek ze zmniejszeniem stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi przeciętnie o 4 mmol/l (patrz również punkt 4.4). U pacjentów przyjmujących topiramát obserwowano rzadkie przypadki zmniejszonego pocenia, któremu towarzyszyły czasami gorączka i nagłe zaczerwienienie twarzy. Większość tych zgłoszeń dotyczyła dzieci. Niezbyt często obserwowano zdarzenia związane z samobójstwem (patrz punkt 4.4).

Otrzymano pojedyncze przypadki doniesień o występowaniu pęcherzy na skórze oraz reakcjach dotyczących błon śluzowych (w tym rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozplywna naskórka). Większość tych przypadków występowała u

pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które również mogą powodować pęcherze na skórze i reakcje dotyczące błon śluzowych.

Odnotowano pojedyncze przypadki ostrej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania u pacjentów leczonych topiramatem (patrz również punkt 4.4). Objawy obejmowały nagle pogorszenie ostrości widzenia i (lub) ból oczny. Objawy te z reguły pojawiały się w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem, zarówno u dzieci jak i u dorosłych.

W badaniach prowadzonych po dopuszczeniu produktu do obrotu opisywano pojedyncze przypadki przemijającej ślepoty. Nie ustalono jednak związku przyczynowego z leczeniem.

W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą dotyczących migreny, częstość występowania zależnych od dawki działań niepożądanych była zazwyczaj mniejsza niż w badaniach dotyczących padaczki, gdyż w badaniach migreny stosowano mniejsze dawki.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przypadkach przedawkowania topiramatu. Objawy obejmowały: senność, zaburzenia mowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia uwagi, letarg, zaburzenia koordynacji, stupor, niedociśnienie tętnicze, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy, depresję oraz napady padaczkowe. Kliniczne skutki w większości przypadków nie miały ciężkiego przebiegu, ale istnieją doniesienia o przypadkach śmiertelnych po łącznym przedawkowaniu kilku leków, w tym topiramatu.

Przedawkowanie topiramatu może prowadzić do ciężkiej kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.4).

Jeden pacjent, który zażył dawkę oszacowaną na 96 do 110 g topiramatu został przyjęty do szpitala, pozostawał w śpiączce przez 20-24 godziny, po której nastąpiło całkowite wyzdrowienie po 3-4 dniach.

Leczenie

W razie ostrego przedawkowania topiramatu, jeśli zażycie leku nastąpiło niedawno, należy natychmiast opróżnić żołądek przez płukanie lub wywołanie wymiotów. Wykazano, że węgiel aktywowany absorbuje topiramate *in vitro*. Należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. Wykazano również skuteczność hemodializy w usuwaniu topiramatu z organizmu. Pacjent powinien być dobrze nawodniony.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe
Kod ATC: N03A X11

Topiramate jest klasyfikowany jako monosacharyd podstawiony grupą amidosulfonową. Zidentyfikowano trzy właściwości farmakologiczne topiramatu, które mogą przyczyniać się do działania przeciwpadaczkowego.

Topiramate zmniejsza częstotliwość, z jaką generowane są potencjały czynnościowe, podczas depolaryzacji neuronów. Wskazuje to na blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych.

Topiramate zwiększa aktywność kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) przez niektóre receptory typu GABA. Topiramate wykazuje słabe działanie antagonistyczne w pobudzaniu receptorów

kainianowych/AMPA, podtypu receptorów glutaminianowych, jednak nie wpływa na aktywność N-metylo-D-asparagianu (NMDA) na podtyp receptora NMDA.

Co więcej, topiramate hamuje niektóre izoenzymy anhidrazy węglanowej. To działanie farmakologiczne nie jest jednak uznawane za główną składową przeciwpadaczkowej aktywności topiramatu.

Skuteczność topiramatu w profilaktyce migreny oceniono w dwóch wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, z równoległymi grupami. Łączne wyniki badań, w których oceniano topiramate w dawkach 50 (n=233), 100 (n=244) i 200 mg/dobę (n=228), wykazały średnie procentowe zmniejszenie pierwotnego punktu końcowego oceny skuteczności – przeciętnej miesięcznej długości trwania migreny, odpowiednio o 35%, 51% i 49% w porównaniu do 21% w grupie otrzymującej placebo (n=229). Topiramate w dawkach 100 i 200 mg/dobę był statystycznie skuteczniejszy niż placebo, podczas gdy różnice, dla dawki 50 mg/dobę w porównaniu do placebo, nie były statystycznie istotne. U 27% pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg/dobę topiramatu, nastąpiło zmniejszenie częstości występowania migreny o co najmniej 75% (w grupie placebo o 11%), podczas gdy u co najmniej 52% pacjentów częstość występowania migreny zmniejszyła się o 50% (w grupie placebo o 23%).

W trzecim wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wykazano, że miesięczna częstość okresów migrenowych (pierwotny punkt końcowy) zmniejszyła się o 0,8 okresów na miesiąc w porównaniu z okresem podstawowym w grupie otrzymującej placebo. Zmniejszenie częstości w przypadku podawania topiramatu w dawce 100 mg/dobę wynosiło -1,6 okresów na miesiąc, zaś w przypadku podawania topiramatu w dawce 200 mg/dobę o -1,1 okresów. Różnice te nie były statystycznie istotne.

W kolejnym dodatkowym badaniu analiza pierwotnej skuteczności nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy dawką docelową 200 mg topiramatu a placebo (zmiana liczby miesięcznych epizodów migrenowych w porównaniu z okresem początkowym).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brak danych dotyczących stosowania dożylnego. Na podstawie badań radioaktywności moczu, średnie wchłanianie dawki 100 mg topiramatu znakowanego ^{14}C wynosiło co najmniej 81%. Na podstawie wyników badania moczu, dostępność biologiczną szacuje się na około 50%. Pokarm nie ma klinicznie znaczącego wpływu na topiramate. Objętość dystrybucji jest odwrotnie proporcjonalna do dawki. Średnia objętość dystrybucji została oszacowana na 0,55-0,8 l/kg. Płeć ma wpływ na objętość dystrybucji. Objętość dystrybucji u kobiet wynosi około 50% wartości dystrybucji u mężczyzn. Topiramate wiąże się z czerwonymi krwinkami, jednak najprawdopodobniej wiązanie jest wysycane w przypadku stężenia 3-10 $\mu\text{g/ml}$. 13-17% topiramatu wiąże się z białkami osocza. Brak danych dotyczących dystrybucji do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Topiramate jest umiarkowanie (około 20%) metabolizowany u zdrowych ochotników. W przypadkach jednoczesnego podania leków przeciwpadaczkowych o działaniu indukującym enzymy, metabolizm może zwiększyć się do 50%. Z osocza, moczu i kału u ludzi wyizolowano, oczyszczono i zidentyfikowano sześć metabolitów topiramatu.

Klirens nerkowy wynosi około 18 ml/min. Wielkość ta jest mniejsza od spodziewanej, co wskazuje na wchłanianie zwrotne topiramatu z kanalików nerkowych. Całkowity klirens w osoczu po podaniu doustnym wynosi około 20-30 ml/min. Główną drogą wydalania topiramatu i jego metabolitów są nerki.

Różnice właściwości farmakokinetycznych wynoszą 25-30%. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}), po wielokrotnym podaniu zdrowym ochotnikom 100 mg dwa razy na dobę, wynosi około 7 $\mu\text{g/ml}$. Po wielokrotnym podaniu topiramatu w dawkach 50 i 100 mg dwa razy na dobę, średni okres półtrwania

wynosił około 21 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym mogą być osiągnięte po 4 do 8 dniach, natomiast u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek stan stacjonarny można osiągnąć po 10 do 15 dniach leczenia.

Klirens osoczowy i klirens nerkowy topiramatu są zmniejszone u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. W przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 60 ml/min, klirens osoczowy jest 2 razy mniejszy, a w przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 30 ml/min, klirens osoczowy jest 2 do 4 razy mniejszy.

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby klirens osoczowy topiramatu jest zmniejszony o 20-30%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących toksyczności ogólnej wykazano toksyczne działanie topiramatu i stwierdzono, że narażonymi narządami są: żołądek, nerki, pęcherz moczowy oraz krew (niedokrwistość). U zwierząt stwierdzono toksyczność po mniejszej ekspozycji układowej, niż spodziewana u pacjentów stosujących zalecane leczenie. Kliniczne znaczenie powyższych danych nie jest znane, jednak nie można go wykluczyć.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały, że topiramat był teratogeny dla badanych gatunków zwierząt (myszy, szczury i króliki), po ekspozycji układowej na poziomach niższych niż spodziewane u pacjentów, u których stosowano zalecane leczenie. Zagrożenie dla ludzi nie jest znane, ale nie można go wykluczyć.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Metyloceluloza
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna.

Otoczka:

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Jako barwnik w tabletkach 50 mg i 100 mg: żelaza tlenek żółty (E172).
Jako barwnik w tabletkach 200 mg: żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie:

- blistery Aluminium/Aluminium
- butelki z HDPE z zamknięciem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkość opakowań:

- blistery: 28, 60 tabletek;
- butelki: 30, 60, 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włoska 1
00-777 Warszawa
Polska

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

25 mg - 14573 z dn. 03.04.2008
50 mg - 14574 z dn. 03.04.2008
100 mg - 14575 z dn. 03.04.2008
200 mg - 14576 z dn. 03.04.2008

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO