

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topiramat Pfizer, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka powlekana zawiera 25 mg topiramatu.

Substancja pomocnicza: laktoza 20,1 mg (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem „E” po jednej stronie oraz „22” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z padaczką z napadami częściowymi, z wtórnymi uogólnionymi napadami lub bez wtórnych uogólnionych napadów i z pierwotnymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Leczenie wspomagające u dzieci w wieku 2 lat i powyżej, młodzieży i dorosłych z częściowymi początkowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, lub z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut.

Topiramat jest wskazany u dorosłych w profilaktyce migrenowych bólów głowy po starannym rozważeniu innych możliwych metod leczenia. Topiramat nie jest przeznaczony do leczenia stanów nagłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ogólne:

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małych dawek, a następnie jej zwiększanie aż do osiągnięcia dawki skutecznej. Dawkę i jej zwiększanie należy dostosować w zależności od efektu klinicznego. Tabletek Topiramat Pfizer nie należy dzielić i można je przyjmować niezależnie od posiłków.

Monitorowanie stężenia leku w osoczu nie jest konieczne do optymalizacji leczenia topiramatem. W rzadkich przypadkach dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może wymagać dostosowania dawki fenytoiny w celu uzyskania optymalnej skuteczności leczenia. Dodanie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny podczas leczenia uzupełniającego lekiem Topiramat Pfizer może wymagać dostosowania dawki topiramatu.

U pacjentów z lub bez historii napadów padaczkowych i padaczki w wywiadzie, leki przeciwpadaczkowe, w tym topiramat, należy odstawiać stopniowo, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia lub wzrostu częstości napadów padaczkowych. W badaniach klinicznych dawki dobowe zmniejszano w odstępach tygodniowych o 50 do 100 mg u dorosłych z padaczką oraz o 25 do 50 mg u dorosłych przyjmujących topiramat w dawkach do 100 mg na dobę w profilaktyce migreny. W badaniach klinicznych u dzieci topiramat odstawiano stopniowo w ciągu 2-8 tygodni.

Monoterapia w leczeniu padaczki

Ogólne

Podczas odstawiania jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, w celu uzyskania monoterapii topiramatem, należy wziąć pod uwagę wpływ odstawienia leku na kontrolę napadów padaczkowych. Zaleca się stopniowe odstawianie, zmniejszając dawki jednocześnie stosowanego leku przeciwpadaczkowego co 2 tygodnie, mniej-więcej o jedną trzecią, chyba że obawy o bezpieczeństwo wymagają szybkiego odstawienia jednocześnie stosowanego leku przeciwpadaczkowego.

Podczas odstawiania produktów leczniczych indukujących enzymy, stężenia topiramatu wzrastają. Konieczne może być zmniejszenie dawki produktu Topiramat Pfizer, jeżeli będzie to klinicznie wskazane.

Dorośli

Dawkę i jej zwiększanie należy dostosować w zależności od efektu klinicznego. Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej wieczorem przez 1 tydzień. Następnie dawki należy zwiększać w odstępach 1- lub 2-tygodniowych o 25 lub 50 mg na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli pacjent nie toleruje tego schematu dawkowania, dawkę można zwiększać o mniejsze ilości lub stosować dłuższe przerwy pomiędzy zwiększeniami dawki.

Zalecana docelowa dawka początkowa topiramatu w monoterapii u dorosłych wynosi 100 mg na dobę do 200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 500 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z padaczką oporną na leczenie tolerowali dawki topiramatu w monoterapii do 1000 mg na dobę. Powyższe zalecenia odnośnie dawkowania dotyczą wszystkich dorosłych, w tym pacjentów w podeszłym wieku bez objawowej choroby nerek.

Populacja dziecięca (dzieci w wieku powyżej 6 lat)

Dawkę i jej zwiększanie u dzieci należy dostosować w zależności od efektu klinicznego. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpoczynać od dawki 0,5 do 1 mg/kg mc. na dobę, podawanej wieczorem przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać w odstępach 1- lub 2-tygodniowych o 0,5 do 1 mg/kg mc. na dobę i podawać w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli dziecko nie toleruje tego schematu dawkowania, dawkę można zwiększać o mniejsze ilości lub stosować dłuższe przerwy pomiędzy zwiększeniami dawki.

Zalecany zakres docelowej dawki początkowej w monoterapii topiramatem u dzieci w wieku powyżej 6 lat wynosi 100 mg na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej (odpowiada to dawce dobowej 2,0 mg/kg mc. u dzieci w wieku 6-16 lat).

Leczenie wspomagające padaczki (napady padaczkowe początkowo częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne oraz napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta)

Dorośli

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 do 50 mg, podawanej wieczorem przez jeden tydzień. Opisywano stosowanie mniejszych dawek początkowych, ale nie było to przedmiotem systematycznych badań. Następnie w odstępach 1- lub 2-tygodniowych dawkę należy zwiększać o 25 do 50 mg na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów można osiągnąć skuteczność leczenia w przypadku dawkowania raz na dobę.

W badaniach klinicznych leczenia wspomagającego najniższa skuteczna dawka wynosiła 200 mg. Zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosi 200 do 400 mg w dwóch dawkach podzielonych.

Powyższe zalecenia odnośnie dawkowania dotyczą wszystkich dorosłych, w tym pacjentów w podeszłym wieku bez objawowej choroby nerek (patrz punkt 4.4).

Populacja dziecięca (dzieci w wieku 2 lat i powyżej)

Zalecana całkowita dawka dobową leku Topiramát Pfizer w leczeniu wspomagającym wynosi około 5 do 9 mg/kg masy ciała na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg (lub mniej, w zakresie 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę) wieczorem przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać w odstępach 1- lub 2-tygodniowych o 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę (w dwóch dawkach podzielonych), do osiągnięcia optymalnej odpowiedzi klinicznej.

Badano dawki dobowe do 30 mg/kg masy ciała na dobę i były one ogólnie dobrze tolerowane.

Migrena

Dorośli

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w profilaktyce migreny wynosi 100 mg na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych. Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej wieczorem przez 1 tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać o 25 mg na dobę w odstępach 1-tygodniowych. Jeżeli pacjent nie toleruje tego schematu dawkowania, można zastosować dłuższe przerwy pomiędzy zwiększeniami dawki. Niektórzy pacjenci mogą osiągać dobre wyniki leczenia w przypadku całkowitej dawki dobowej 50 mg. Pacjenci otrzymywali całkowitą dawkę dobową wynoszącą do 200 mg na dobę. Taka dawka może być korzystna u niektórych pacjentów, niemniej jednak zaleca się zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych.

Populacja dziecięca

Z powodu niewystarczających danych o bezpieczeństwie i skuteczności, topiramát nie jest zalecany w leczeniu lub profilaktyce migreny u dzieci.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania leku Topiramát Pfizer w specjalnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min) należy zachować ostrożność podczas stosowania topiramatu, ze względu na zmniejszenie klirensu osocznego i nerkowego topiramatu. U pacjentów ze stwierdzonym zaburzeniem czynności nerek czas do momentu uzyskania stanu stacjonarnego po każdej dawce może być dłuższy.

Topiramát jest usuwany z osocza podczas hemodializy. Dlatego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w dniu zabiegu hemodializy należy podawać dodatkową dawkę topiramatu w przybliżeniu równą połowie dawki dobowej. Dodatkową dawkę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych na początku i po zabiegu hemodializy. Dawka uzupełniająca może być różna w zależności od charakterystyki sprzętu używanego do dializy.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby topiramát należy podawać ostrożnie ze względu na ewentualne zmniejszenie klirensu topiramatu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na topiramát lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Leczenie profilaktyczne migreny w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcyjnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku, gdy szybkie odstawienie topiramatu jest konieczne ze względów medycznych, zaleca się odpowiednie monitorowanie pacjenta (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.2).

Podobnie jak w przypadku pozostałych leków przeciwpadaczkowych, u niektórych pacjentów przyjmujących topiramat może wystąpić wzrost częstości napadów padaczkowych lub mogą wystąpić nowe rodzaje napadów padaczkowych. Powyższe zjawiska mogą być następstwem przedawkowania, zmniejszenia stężenia osocznego jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, postępu choroby lub efektu paradoksalnego.

W trakcie stosowania topiramatu ważne jest odpowiednie nawodnienie organizmu. Nawodnienie może zmniejszyć ryzyko powstawania kamicy nerkowej (patrz poniżej). Odpowiednie nawodnienie organizmu podczas wysiłku fizycznego lub przy wysokiej temperaturze otoczenia może zmniejszać ryzyko działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8).

Zmniejszona potliwość

Zmniejszona potliwość może być związana z leczeniem topiramatem i może wystąpić wraz z gorączką, przede wszystkim u małych dzieci przy wysokiej temperaturze otoczenia.

Zaburzenia nastroju i (lub) depresja

Zaburzenia nastroju oraz depresja występują z większą częstością podczas leczenia topiramatem.

Samobójstwa i (lub) 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 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 z podwójnie ślepą próbą przypadki związane z samobójstwem (wyobrażenia i (lub) myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwo) u pacjentów leczonych topiramatem występowały z częstotliwością 0,5% (46 przypadków na 8652 leczonych pacjentów) i 3 razy częściej niż u pacjentów, którym podawano placebo (0,2%; 8 przypadków na 4045 leczonych pacjentów).

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

Kamica nerkowa

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

Czynnikami ryzyka kamicy nerkowej są: wcześniejsze występowanie kamieni, kamica nerkowa w wywiadzie rodzinnym i hiperkalciuria. Jednakże żaden z tych czynników ryzyka nie przesądza o rozwoju kamicy w trakcie leczenia topiramatem. Ponadto pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze powodujące kamicę nerkową są w grupie podwyższonego ryzyka.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

U pacjentów przyjmujących topiramát obserwowano zespół składający się z ostrej krótkowzroczności w połączeniu z wtórną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból oczu. W badaniach okulistycznych można stwierdzić: krótkowzroczność, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie) oraz zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Może występować rozszerzenie źrenic. Powyższym objawom może towarzyszyć wysięk nadržęskowy, powodujący przesunięcie do przodu soczewki i tęczówki z wtórną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawy zwykle występują w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry z wąskim kątem przesączania, która występuje rzadko u pacjentów poniżej 40 roku życia, wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania związana z leczeniem topiramatem była opisywana u dzieci oraz u dorosłych. Leczenie obejmuje przerwanie podawania topiramatu tak szybko, jak to jest klinicznie możliwe w ocenie lekarza prowadzącego, i odpowiednie postępowanie zmierzające do zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Takie postępowanie na ogół prowadzi do zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Nieleczone zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe bez względu na etiologię może prowadzić do ciężkich następstw, w tym trwałej utraty wzroku.

Należy określić, czy pacjenci z chorobami oczu w wywiadzie powinni być leczeni topiramatem.

Kwasica metaboliczna

Z leczeniem topiramatem może być związana hiperchloremiczna kwasica metaboliczna (tj. zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi poniżej dolnej granicy normy, przy braku zasadowicy oddechowej). W zależności od choroby zasadniczej, podczas leczenia topiramatem zaleca się odpowiednie badania, w tym badanie stężenia wodorowęglanu w osoczu. W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie kwasicy metabolicznej (np. oddech Kussmaula, duszność, jadłowstręt, nudności, wymioty, nadmierne zmęczenie, tachykardia, arytmia), zaleca się badanie stężenia wodorowęglanu w osoczu. W przypadku wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie topiramatu (stosując stopniowe zmniejszanie dawki). 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 jego momencie. Spadki te są na ogół łagodne lub umiarkowane (średnie zmniejszenie stężenia o 4 mmol/l po dawkach 100 mg na dobę lub większych u dorosłych i po dawkach około 6 mg/kg masy ciała na dobę u dzieci). Rzadko pacjenci doświadczyli zmniejszenia stężenia do wartości poniżej 10 mmol/l. Stany lub terapie sprzyjające powstawaniu kwasicy (takie jak choroby nerek, ciężkie choroby układu oddechowego, stan padaczkowy, biegunka, operacja chirurgiczna, dieta ketogeniczna lub niektóre leki) mogą dodatkowo przyczynić się do zmniejszenia stężenia wodorowęglanów przez topiramát.

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

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowalniać wzrost. Nie przeprowadzono systematycznych badań wpływu topiramatu na wzrost i jego następstwa dotyczące kości w populacjach dzieci i osób dorosłych.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania topiramatu u pacjentów ze stanami lub terapiami stanowiącymi czynnik ryzyka wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Upośledzenie funkcji poznawczych

Występowanie zaburzeń poznawczych w padaczce jest wieloczynnikowe i może być związane z chorobą zasadniczą, padaczką (napadami drgawkowymi), a także leczeniem przeciwpadaczkowym. W literaturze naukowej opisywano przypadki zaburzeń procesów poznawczych u dorosłych przyjmujących topiramát, które wymagały zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Natomiast

badania dotyczące zaburzeń poznawczych w padaczce u dzieci leczonych topiramatem są niewystarczające i wymagają dalszej analizy.

Dieta uzupełniająca

U niektórych pacjentów przyjmujących topiramat może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Zaleca się monitorowanie masy ciała u pacjentów otrzymujących topiramat. U pacjentów leczonych topiramatem, u których występuje zmniejszenie masy ciała, można rozważyć zwiększenie ilości spożywanego pokarmu lub stosowanie diety uzupełniającej.

Nietolerancja laktozy

Lek Topiramat Pfizer zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramatu na inne leki przeciwpadaczkowe

Rozpoczęcie stosowania topiramatu jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy, fenobarbital, primidon) nie wpływa na stężenie tych leków w stanie nasycenia. U niektórych pacjentów jednoczesne stosowanie topiramatu z fenytoiną może powodować zwiększenie osocznego stężenia fenytoiny. Możliwe, że spowodowane jest to hamowaniem aktywności swoistej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). Z tego powodu u pacjentów leczonych fenytoiną, u których występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy toksyczności, zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny.

Badania nad interakcjami farmakokinetycznymi u pacjentów z padaczką wykazały, że dodanie topiramatu do leczenia lamotryginą nie wpływa na stężenia lamotryginy w stanie stacjonarnym w osoczu, po dawkach topiramatu od 100 do 400 mg na dobę. Ponadto nie stwierdzono zmian stężenia topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu podczas odstawiania lamotryginy ani po jej odstawieniu (średnia dawka 327 mg na dobę).

Topiramat jest inhibitorem enzymu CYP 2C19 i może mieć wpływ na inne substancje metabolizowane przez ten enzym (np. diazepam, imipramina, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramat

Fenytoina i karbamazepina powodują zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu. Dodanie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny podczas leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu. Dawkę należy dostosowywać stopniowo z uwzględnieniem działania klinicznego. Dodanie lub odstawienie kwasu walproinowego nie powoduje klinicznie znaczących zmian stężeń topiramatu w osoczu i dlatego nie wymaga dostosowania dawki topiramatu. Interakcje przedstawiono w poniższej tabeli:

Jednocześnie stosowane LPP	Stężenie LPP	Stężenie topiramatu
Fenytoina	↔**	↓
Karbamazepina	↔	↓
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NB
Prymidon	↔	NB

↔ = Brak wpływu na stężenie osoczowe (zmiana $\leq 15\%$)
 ** = Zwiększenie stężenia w osoczu u pojedynczych pacjentów
 ↓ = Zmniejszenie stężenia w osoczu
 NB = nie badano
 LPP = lek przeciwpadaczkowy

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna:

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki pole pod krzywą stężenia digoksyny w osoczu (AUC) zmniejszyło się o 12% ze względu na jednoczesne podanie topiramatu. Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. U pacjentów leczonych digoksyną, którym jednocześnie podaje się lub odstawia topiramat, zaleca się rutynowe monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy.

Leki działające hamująco na OUN

Jednoczesne podawanie topiramatu i alkoholu lub leków działających hamująco na OUN nie było przedmiotem badań klinicznych. Zaleca się, aby nie stosować topiramatu jednocześnie z innymi lekami wpływającymi hamująco na OUN lub z alkoholem.

Dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum)

Podczas jednoczesnego stosowania topiramatu z dziurawcem zwyczajnym obserwowano zniesienie skuteczności topiramatu, będące wynikiem zmniejszenia jego stężenia we krwi. Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych oceniających tę możliwą interakcję.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniu interakcji farmakokinetycznych ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi u zdrowych ochotniczek, w którym użyto produktu zawierającego 1 mg noretynodronu (NET) i 35 µg etynyloestradiolu (EE), topiramat stosowany jako jedyny lek przeciwpadaczkowy w dawce od 50 do 200 mg na dobę nie powodował statystycznie istotnych zmian w średniej ekspozycji (pole pod krzywą – AUC) dla żadnego ze składników środka antykoncepcyjnego. W innym badaniu ekspozycja na etynyloestradiol uległa istotnemu zmniejszeniu po dawkach topiramatu 200, 400 i 800 mg na dobę (odpowiednio o 18%, 21% i 30%), w przypadku podawania go w terapii uzupełniającej u pacjentek przyjmujących kwas walproinowy. W obu badaniach topiramat (w dawce od 50 do 200 mg na dobę u zdrowych ochotniczek i 200-800 mg na dobę u pacjentek z padaczką) nie wpływał znacząco 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). Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane. Należy liczyć się z ryzykiem zmniejszonej skuteczności działania antykoncepcyjnego oraz z częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych u pacjentek przyjmujących środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z topiramatem. Pacjentki stosujące środki antykoncepcyjne zawierające estrogen powinny zgłaszać wszelkie zmiany w rytmie krwawień miesięczkowych. Skuteczność antykoncepcji u tych pacjentek może być zmniejszona, nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe.

Preparaty litu

U zdrowych ochotników zaobserwowano zmniejszenie wartości pola pod krzywą (AUC) o 18% układowej ekspozycji na lit w czasie jednoczesnego podawania z topiramatem w dawce 200 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym farmakokinetyka litu nie była zaburzona w czasie leczenia topiramatem w dawce 200 mg na dobę, jednakże zaobserwowano zwiększenie ekspozycji układowej wartości pola pod krzywą (AUC) o 26% po dawkach topiramatu do 600 mg na dobę. Podczas jednoczesnego podawania z topiramatem należy monitorować stężenia litu.

Rysperydon

Badania interakcji leków prowadzone z zastosowaniem dawki jednorazowej 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 aktywnej frakcji między leczeniem samym rysperydonem oraz leczeniem skojarzonym z topiramatem nie były istotne statystycznie. Zaobserwowano minimalne zmiany w farmakokinetyce całkowitej aktywnej frakcji (rysperydon plus 9-hydroksyrysperydon) oraz brak zmian dla 9-hydroksyrysperydonu. Nie stwierdzono istotnych zmian układowej ekspozycji na całą aktywną frakcję czy na topiramat. Po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem (1-6 mg na dobę) działania niepożądane zgłaszano częściej niż przed włączeniem topiramatu (250-400 mg na dobę) – odpowiednio 90% i 54%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dodaniu topiramatu do leczenia 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 jednocześnie. Wyniki tego badania wskazują, że maksymalne stężenie (C_{max}) topiramatu zwiększało się o 27%, a wartość AUC zwiększała się o 29%, gdy do leczenia topiramatem dodano HCTZ. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Dodanie HCTZ do terapii topiramatem może wymagać dostosowania dawek topiramatu. Jednoczesne podawanie z topiramatem nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę HCTZ w stanie stacjonarnym. Wyniki klinicznych badań laboratoryjnych wskazują na zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi po podawaniu topiramatu lub HCTZ, które nasilało się po jednoczesnym podawaniu HCTZ i topiramatu.

Metformina

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym u zdrowych ochotników oceniano w stanie stacjonarnym farmakokinetykę metforminy i topiramatu, gdy podawano samą metforminę oraz w przypadku jednoczesnego podawania metforminy i topiramatu. Wyniki tego badania wykazały, że średnie maksymalne stężenie metforminy (C_{max}) i średnie wartości pola pod krzywą zależności stężenia metforminy w osoczu od czasu (AUC_{0-12h}) zwiększyły się odpowiednio o 18% i 25%, podczas gdy średni klirens leku CL/F zmniejszył się o 20%, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem. Topiramat nie miał wpływu na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego metforminy t_{max} . Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy nie jest jasne. Po doustnym podaniu topiramatu jednocześnie z metforminą, klirens topiramatu w osoczu uległ zmniejszeniu. Nie jest znany zakres zmian klirensu topiramatu. Znaczenie kliniczne wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu nie jest jasne.

Gdy topiramat jest dodawany lub odstawiany u pacjentów leczonych metforminą, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe monitorowanie pacjentów w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Pioglitazon

W badaniu interakcji leków u zdrowych ochotników oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne topiramatu i pioglitazonu, gdy leki 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 $AUC_{\tau,ss}$. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. W przypadku uzupełniania leczenia pioglitazonem o topiramat lub leczenia topiramatem o pioglitazon należy prowadzić dokładne i systematyczne monitorowanie pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli stanu cukrzycy.

Gliburyd

W badaniu interakcji pomiędzy lekami, przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2, oceniano parametry farmakokinetyczne gliburydu w stanie nasycenia (5 mg na dobę) w monoterapii oraz w skojarzeniu z topiramatem (150 mg na dobę). Podczas jednoczesnego podawania topiramatu obserwowano zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą AUC₂₄ gliburydu o 25%. Obserwowano także zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na czynne metabolity, 4-*trans*-hydroksygliburyd (M1) oraz 3-*cis*-hydroksygliburyd (M2) odpowiednio o 13% i 15%. Jednoczesne podawanie gliburydu nie wpływało na parametry farmakokinetyczne topiramatu w stanie nasycenia.

W przypadku uzupełniania leczenia gliburydu o topiramat lub leczenia topiramatem o gliburyd należy prowadzić dokładne i systematyczne monitorowanie pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli stanu cukrzycy.

Inne rodzaje interakcji

Środki predysponujące do wystąpienia kamicy nerkowej

Topiramat stosowany w skojarzeniu z innymi lekami predysponującymi do występowania kamicy nerkowej może zwiększać ryzyko wystąpienia kamicy nerkowej. Podczas stosowania topiramatu należy unikać stosowania tego typu leków, ponieważ mogą one stwarzać warunki fizjologiczne zwiększające ryzyko tworzenia się kamieni nerkowych.

Kwas walproinowy

Jednoczesne podawanie topiramatu z kwasem walproinowym było związane z występowaniem hiperamonemii z encefalopatią lub bez encefalopatii u pacjentów tolerujących każdy z tych leków podawanych oddzielnie. W większości przypadków objawy ustępowały po odstawieniu jednego z leków. Powyższe działanie niepożądane nie jest spowodowane występowaniem interakcji farmakokinetycznych. Nie ustalono związku przyczynowego pomiędzy występowaniem hiperamonemii a stosowaniem topiramatu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Dodatkowe badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami

Przeprowadzono badania kliniczne mające na celu ocenę możliwych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy topiramatem a innymi lekami. Zmiany pod względem C_{max} oraz AUC, występujące na skutek interakcji, podsumowano poniżej. W drugiej kolumnie (stężenie jednocześnie stosowanego leku) opisano wpływ na stężenie jednocześnie stosowanego leku, wymienionego w kolumnie pierwszej, w przypadku dodania topiramatu. W trzeciej kolumnie (stężenie topiramatu) opisano wpływ jednocześnie stosowanego leku, wymienionego w kolumnie pierwszej, na stężenie topiramatu.

Podsumowanie wyników dodatkowych badań interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami		
Jednocześnie stosowany lek	Stężenie^a jednocześnie stosowanego leku	Stężenie^a topiramatu
Amitryptylina	↔ zwiększenie C _{max} i AUC metabolitu nortryptyliny o 20%	NB
Dihydroergotamina (doustnie i podskórnie)	↔	↔
Haloperydol	↔ zwiększenie AUC zredukowanego metabolitu o 31%	NB

Propranolol	↔ wzrost C_{max} 4-OH propranololu (TPM 50 mg co 12 godz.) o 17%	zwiększenie C_{max} o 9% i 16%, zwiększenie AUC o 9% i 17% (odpowiednio 40 i 80 mg propranololu co 12 godz.)
Sumatryptan (doustnie i podskórnice)	↔	NB
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	zmniejszenie wartości AUC diltiazemu o 25% oraz zmniejszenie wartości dla DEA o 18% i ↔ dla DEM*	zwiększenie wartości AUC o 20%
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	zwiększenie wartości AUC o 16% TPM 50 mg co 12 godz.) ^b	↔
^a wartości % to zmiany średniego C_{max} lub AUC w przypadku monoterapii ↔ = Brak wpływu na C_{max} i AUC (zmiana ≤ 15%) leku macierzystego NB = nie badano *DEA = deacetylodiltiazem, DEM = N-demetylodiltiazem ^b Flunaryzyna: zwiększenie AUC o 14% u osób przyjmujących flunaryzynę w monoterapii. Zwiększenie może być spowodowane akumulacją leku podczas osiągnięcia stanu stacjonarnego.		

4.6 Ciąża i laktacja

Topiramát wykazywał działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików. U szczurów topiramát przenika przez barierę łożyska.

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań topiramatu u kobiet w ciąży.

Dane pochodzące z brytyjskiego rejestru ciąży i z rejestru ciąży NAAED (ang. *North American Antiepileptic Drug*) wskazują, że istnieje zwiększone ryzyko występowania wrodzonych wad rozwojowych (np. wady twarzoczaszki, takie jak rozszczep wargi i (lub) podniebienia, spodziectwo i anomalie dotyczące różnych części ciała) u dzieci narażonych w pierwszym trymestrze ciąży na topiramát w monoterapii. Dane z rejestru ciąży NAAED dotyczące stosowania topiramatu w monoterapii wykazują około 3-krotnie częstsze występowanie ciężkich wrodzonych wad rozwojowych, w porównaniu z grupą referencyjną niestosującą leków przeciwpadaczkowych. Ponadto, dzieci z małą masą urodzeniową (<2500 g) rodziły się częściej w przypadku narażenia na topiramát niż w grupie referencyjnej.

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

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji.

W badaniach na zwierzętach obserwowano przenikanie topiramatu do mleka. Nie badano przenikania topiramatu do mleka kobiecego w badaniach klinicznych. Nieliczne przypadki obserwacji pacjentek wskazują na znaczące przenikanie topiramatu do mleka karmiących kobiet. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka, należy podjąć decyzję, czy zaniechać karmienia piersią, czy przerwać terapię topiramatem lub z niej zrezygnować, mając na uwadze korzyści dla matki wynikające z przyjmowania produktu leczniczego (punkt 4.4).

Padaczka

Topiramát powinien być zalecany do stosowania w czasie ciąży po przekazaniu pacjentce pełnej informacji o znanym ryzyku wystąpienia niekontrolowanych napadów padaczkowych oraz potencjalnym zagrożeniu dla płodu wynikającym ze stosowania produktu leczniczego.

Profilaktyka migreny

Topiramát 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: Doustne środki antykoncepcyjne).

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

Topiramát wywiera wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy oraz inne zaburzenia. Może także powodować zaburzenia widzenia i (lub) niewyraźne widzenie. Te działania niepożądane mogą być niebezpieczne dla pacjentów kierujących pojazdami mechanicznymi i obsługujących maszyny, zwłaszcza do czasu ustalenia indywidualnej reakcji pacjenta na produkt leczniczy.

Nie prowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie 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 podwójnie ślełą próbą, oraz z danych na temat 2847 pacjentów uczestniczących w 34 badaniach otwartych. Badanie dotyczyło zastosowania topiramatu odpowiednio w terapii wspomagającej pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, częściowych napadów padaczkowych i napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut, 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 porejestacyjnym (oznaczone “*”) wymieniono w tabeli 1 wg częstości ich występowania w badaniach klinicznych. Częstości występowania określono następująco:

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 $< 1/1\,000$

nieznane (nie można ocenić częstości występowania na podstawie dostępnych danych)

Najczęstsze działania niepożądane (o częstości występowania $> 5\%$, oraz większej od obserwowanej w badaniach z podwójnie ślełą 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.

Populacja dziecięca

Działania niepożądane zgłaszane częściej u dzieci (≥ 2 -krotnie) niż u osób dorosłych, podczas badań z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, obejmują:

- zmniejszony apetyt,
- zwiększony apetyt,
- kwasicę hiperchloremiczną,

- hipokaliemię,
- napady agresji,
- apatię,
- zaburzenia zachowania,
- trudności z zaśnięciem,
- myśli samobójcze,
- zaburzenia koncentracji,
- letarg,
- zaburzenia rytmu okołodobowego,
- sen niskiej jakości,
- nasilone łzawienie,
- bradykardię zatokową,
- nieprawidłowe odczucia,
- zaburzenia chodu.

Działania niepożądane, które odnotowano tylko u dzieci podczas badań z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, obejmują:

- eozynofilię,
- nadaktywność psychoruchową,
- zawroty głowy,
- wymioty,
- hipertermię,
- gorączkę,
- problemy w uczeniu się.

Tabela 1: Działania niepożądane topiramatu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznane
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała*	Kryształy 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, kołatanie serca		
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	Zmniejszony poziom świadomości, drgawki typu grand mal, zaburzenie pola widzenia, zespół napadów częściowych, zaburzenia mowy, nadaktywność psychomotoryczna, omdlenia, zaburzenia	Apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, brak	

		funkcji psychomotorycznych, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, uspokojenie	czucia, nadmierna produkcja śliny, nadmierna senność, afazja, powtarzanie, hipokineza, dyskineza, posturalne zawroty głowy, niska jakość snu, uczucie pieczenia, utrata czucia, węch opaczny, zespół mózdkowy, dysestezja, upośledzenie smaku, stupor, niezdarność, aura migrenowa, brak smaku, dysgrafia, dysfazja, neuropatia obwodowa, stany przedomdleniowe, dystonia, mrowienie	reakcji na bodźce	
Zaburzenia oka		Nieostre 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	Ślepotą jednostronną, ślepotą przemijającą, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, obrzęk powiek*, ślepotą zmierzchlową, niedowidzenie	Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*, zwyrodnienie płamki 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 nosa	Duszność wysiłkowa, nadmierne wydzielanie z zatok przynosowych, 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 moczowych		Kamica nerkowa, częstomocz, dyzuria	Kamienie w drogach moczowych, nietrzymanie moczu, krwinkomocz, 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 plamista, 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		Jadłowstręt, zmniejszenie 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	Hipertermia, nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne*, spowolnienie, peryferyjne uczucie chłodu, uczucie upojenia, uczucie niepokoju	Obrzęk twarzy, kalcynoza	
Uwarunkowania społeczne			Trudności w uczeniu się		
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, zmiany nastroju, pobudzenie, chwiejny 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 myślenie, utrata libido, obojętność, bezsenność środkowa, rozproszenie, wczesne budzenie się rano, reakcja paniczna, podwyższony nastrój	Mania, anorgazmia, zaburzenia lękowe, zaburzenia w pobudzeniu seksualnym, poczucie braku nadziei/rozpaczy*, zaburzenia orgazmu, hipomania, obniżenie doznań z osiągnięcia orgazmu	
* zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu. Częstość ich występowania obliczono na podstawie danych z badania klinicznego.					

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Opisywano przypadki przedawkowania topiramatu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały drgawki, senność, zaburzenia mowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia myślenia, letarg, nieprawidłową koordynację, osłupienie, niedociśnienie, bóle brzucha,

pobudzenie, zawroty głowy i depresję. W większości przypadków następstwa kliniczne nie były ciężkie, ale opisywano przypadki śmiertelne po przedawkowaniu wielu leków jednocześnie, w tym topiramatu.

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

Leczenie

W przypadku ostrego przedawkowania topiramatu, jeśli lek został przyjęty niedawno, należy natychmiast zastosować płukanie żołądka lub wywołać wymioty. Wykazano, że aktywowany węgiel adsorbuje topiramat *in vitro*. Leczenie powinno być wspomagające, a pacjent dobrze nawodniony. Wykazano, że hemodializa jest skutecznym sposobem usuwania topiramatu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, inne

Kod ATC: N 03 AX 11

Topiramat jest sklasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego topiramatu ani zapobiegającego migrenie. 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, co wskazuje na blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramat zwiększa częstość z jaką kwas γ -amino masłowy (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-asparaginanu (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramatu było zależne od stężenia w zakresie od 1 μ M do 200 μ M, a minimalną aktywność stwierdzano dla stężeń od 1 μ M do 10 μ M.

Ponadto topiramat jest inhibitorem niektórych izoenzymów anhidrazy węglanowej. Jego działanie farmakologiczne jest znacznie słabsze od acetazolamidu, znanego inhibitora anhidrazy węglanowej, jednak nie jest to istotny składnik 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 na myszach, którym podawano jednocześnie topiramat i karbamazepinę lub fenobarbital, wykazały występowanie synergistycznego działania przeciwdrgawkowego, zaś podawanie fenytoiny

powodowało dodatkowe działanie przeciwdrgawkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej nie stwierdzono korelacji między stężeniem topiramatu w osoczu i działaniem klinicznym. Brak danych dotyczących tolerancji u ludzi.

Małe napady padaczkowe (ang. *petit mal*, *absence seizures*)

Wyniki dwóch badań (CAPSS-326 i TOPMAT-ABS-001) dotyczących małych napadów padaczkowych wskazują, że topiramate nie zmniejsza częstości występowania tej postaci napadów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny topiramatu, w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych, charakteryzuje się długim okresem półtrwania, liniową farmakokinetyką, wydalaniem głównie przez nerki, brakiem znaczącego wiązania z białkami osocza oraz brakiem klinicznie znaczących aktywnych metabolitów.

Topiramate nie jest silnym induktorem enzymów metabolizujących leki. Topiramate może być stosowany niezależnie od posiłków i rodzaju pokarmu. Nie jest wymagane rutynowe monitorowanie stężenia topiramatu w osoczu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniem leku w osoczu a jego skutecznością lub występowaniem działań niepożądanych.

Wchłanianie

Topiramate 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 ($T_{\max}$).

Odzysk substancji radioaktywnej z moczu wskazuje, że średni stopień wchłaniania dawki 100 mg topiramatu znakowanego ^{14}C wyniósł co najmniej 81%. Nie wykazano znaczącego wpływu pokarmu na dostępność biologiczną topiramatu.

Dystrybucja

Ogólnie, 13–17% topiramatu wiąże się z białkami osocza. Stwierdzono występowanie słabych miejsc wiązania topiramatu na i (lub) 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 topiramate był umiarkowanie metabolizowany (około 20%). Metabolizm topiramatu może zwiększyć się nawet o 50% u pacjentów stosujących jednocześnie terapię przeciwpadaczkową znanymi induktorami enzymów metabolizujących lek. Z osocza, moczu i kału wyizolowano i zidentyfikowano sześć 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 topiramate i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki (co najmniej 81% 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 kanalikową reabsorpcję topiramatu. Dane te potwierdzono w badaniach na szczurach, u których po jednoczesnym

stosowaniu topiramatu i probenecydu stwierdzono zwiększenie nerkowego klirensu topiramatu. Ogólnie, po podaniu doustnym u ludzi, klirens osoczowy wynosi ok. 20 do 30 ml/min.

Topiramat charakteryzuje się niską zmiennością międzyosobniczą pod względem stężenia w osoczu, w związku z czym jego właściwości farmakokinetyczne są przewidywalne. Farmakokinetyka topiramatu jest liniowa, ze stałym klirensem osoczowym oraz polem powierzchni pod krzywą rosnącą w sposób zależny od dawki w zakresie pojedynczej dawki doustnej w wysokości 100 do 400 mg u zdrowych ochotników. Pacjenci z prawidłową czynnością nerek mogą potrzebować 4 do 8 dni, aby osiągnąć stan stacjonarny stężeń w osoczu. Średnia wartość C_{max} po podaniu wielokrotnym dawki doustnej dwa razy dziennie w wysokości 100 mg u zdrowych ochotników wyniosła 6,76 µg/ml. Po wielokrotnym podawaniu dwa razy na dobę dawek 50 i 100 mg topiramatu, średni okres półtrwania w osoczu 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), klirens osoczowy topiramatu zmniejsza się także u pacjentów z ciężkimi chorobami 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 z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

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

Populacja dziecięca (farmakokinetyka, w wieku powyżej 12 lat)

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci, tak jak u osób dorosłych w leczeniu uzupełniającym, jest liniowa; klirens jest niezależny od dawki, natomiast stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększają się proporcjonalnie do dawki. U dzieci klirens jest jednak większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji krótszy. Dlatego też stężenia topiramatu w osoczu po tej samej dawce w mg/kg masy ciała mogą być niższe u dzieci niż u osób dorosłych. Tak jak u osób dorosłych, leki przeciwpadaczkowe pobudzające enzymy wątrobowe zmniejszają stężenia topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach wpływu na rozród, mimo toksyczności u matek i ojców po podaniu dawki tak niskiej jak 8 mg/kg masy ciała na dobę, nie zaobserwowano wpływu topiramatu na płodność samców i samic szczurów do dawki 100 mg/kg masy ciała na dobę.

W badaniach przedklinicznych wykazano teratogenne działanie topiramatu u badanych gatunków (myszy, szczury i króliki). 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 toksyczność zależną od dawki, występującą u matki i u zarodka lub płodu (zmniejszona masa ciała płodu i (lub) hamowanie procesu kostnienia szkieletu), obserwowano w dawce do 20 mg/kg masy ciała na dobę, a w dawce równej lub większej niż 400 mg/kg masy ciała na dobę obserwowano dodatkowo działanie teratogenne (deformacja palców i kończyn). U królików wykazano zależność między dawkowaniem a toksycznością występującą u matki, w dawce do 10

mg/kg masy ciała na dobę. W dawce do 35 mg/kg masy ciała na dobę zaobserwowano toksyczność u płodu lub zarodka (zwiększona śmiertelność), natomiast po dawce 120 mg/kg masy ciała na dobę stwierdzono efekt teratogeny (deformacje żeber i kręgosłupa).

Zaobserwowane u szczurów i królików działanie teratogenne było podobne do występującego po inhibitorach anhidrazy węglanowej, któremu nie towarzyszyły deformacje płodu u ludzi. Wpływ na wzrost ujawnił się poprzez zmniejszoną masę ciała zarówno przy urodzeniu, jak i u młodych karmionych mlekiem matki, która otrzymywała topiramát w dawce 20 lub 100 mg/kg masy ciała na dobę w trakcie ciąży lub w okresie karmienia. U szczurów topiramát przenika przez barierę łożyska.

Topiramát podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas całego okresu rozwoju (okres niemowlęcy, dzieciństwo, wiek 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 leku na wzrost kości długich (kość piszczelowa), na gęstość mineralną kości udowej, przedwczesne odstawienie od piersi oraz rozwój reprodukcyjny, zmiany neurologiczne (włącznie z wpływem na pamięć i uczenie), krycie, płodność oraz parametry histerotomii.

W serii badań *in vitro* i *in vivo* oceniających mutagenność topiramát nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki 25 mg (Opadry white 15B58810):

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z polipropylenową (PP) zakrętką, zawierającą saszetkę z żelem krzemionkowym, w tekturowym pudełku
20 lub 60 tabletek powlekanych

Blistry Al-Al po: 20, 28, 50, 60, 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

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

Pozwolenie nr 17134

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

2010.08.04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012.07.10