CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topiran, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg topiramatu

Substancje pomocnicze:
każda tabletka powlekana 50 mg zawiera również 10,0 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka powlekana 50 mg:
tabletki powlekane barwy żółtej z napisem „TP2" po jednej stronie i gładkie 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 uzupełniające u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat z częściowymi początkowymi napadami padaczkowymi z towarzyszącymi wtórnie uogólnionymi lub pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi lub bez nich, oraz leczenie napadów drgawkowych związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta.

Topiramat może być stosowany w leczeniu profilaktycznym migrenowego bólu głowy u dorosłych po wcześniejszym rozważeniu innych możliwych terapii. Topiramat nie jest przeznaczony do leczenia napadów migreny. Rozpoczynanie leczenia topiramatem powinno być ograniczone do opieki specjalistycznej, a leczenie należy przeprowadzać pod opieką specjalisty lub w ramach opieki łączonej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia ogólne:

Leczenie należy rozpocząć od małej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać do uzyskania skutecznej dawki. Dostosowanie dawki powinno być uzależnione od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie.

Produkt leczniczy Topiran jest dostępny w postaci tabletek powlekanych. Tabletek nie należy przełamywać.
Nie ma konieczności monitorowania stężenia topiramatu w osoczu w celu zoptymalizowania dawki produktu leczniczego Topiran. W rzadkich przypadkach, stosowanie topiramatu z fenytoiną może powodować konieczność dostosowania dawki fenytoiny w celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi

klinicznej. Rozpoczęcie lub przerwanie terapii łączonej fenytoiny lub karbamazepiny z topiramatem, może wymagać dostosowania dawki topiramatu.

Produkt leczniczy Topiran można stosować niezależnie od posiłków.

U pacjentów z napadami padaczkowymi lub epilepsją w wywiadzie lub bez nich, leki przeciwpadaczkowe w tym topiramat należy odstawiać stopniowo, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia lub zwiększenia częstości napadów padaczkowych. W badania klinicznych dzienną dawkę zmniejszano w odstępach tygodniowych o 50-100 mg u pacjentów dorosłych z epilepsją i o 25 do 50 mg u pacjentów dorosłych, którzy przyjmowali do100 mg/dobę topiramatu w leczeniu profilaktycznym migrenowego bólu głowy. W badaniach klinicznych u dzieci, topiramat odstawiano stopniowo przez 2-8 tygodni.

Monoterapia w padaczce

Zalecenia ogólne
Jeżeli w celu osiągnięcia monoterapii topiramatem, odstawiany jest inny lek przeciwpadaczkowy, należy uwzględnić możliwą zmianę skuteczności zapobiegania napadom padaczkowym. Jeżeli nie ma konieczności natychmiastowego odstawienia leku przeciwpadaczkowego stosowanego jednocześnie z topiramatem, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki tego leku. Dawkę jednocześnie stosowanego leku przeciwpadaczkowego należy zmniejszać o około 1/3 w odstępach dwutygodniowych.

Odstawianie leków indukujących enzymy może spowodować wzrost stężenie topiramatu i w klinicznie uzasadnionych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki topiramatu.

Dorośli:
Dobierając dawkę należy kierować się odpowiedzią kliniczną na leczenie. Dostosowywanie dawki należy rozpocząć od 25 mg na noc przez 1 tydzień.
Następnie dawkę dobową należy zwiększać o 25 mg do 50 mg/dobę w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, podając w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli pacjent nie toleruje takiego schematu dostosowywania dawki, należy zastosować mniejsze dawki w okresie zwiększania dawek lub dłuższe etapy przejściowe.

Zalecana początkowa dawka podtrzymująca w monoterapii wynosi od 100 mg/dobę do 200 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, a zalecana maksymalna dawka dobowa wynosi 500 mg w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z trudną do wyleczenia formą padaczki tolerowali dawki do 1000 mg/dobę. Te zalecenia dotyczące dawkowania dotyczą wszystkich pacjentów dorosłych, w tym pacjentów w podeszłym wieku, bez chorób nerek.

Dzieci (w wieku 6 lat i starsze):
Dobierając dawkę należy kierować się odpowiedzią kliniczną na leczenie. U dzieci powyżej szóstego roku życia leczenie należy rozpoczynać od 0,5 do 1 mg/kg mc. na noc przez 1 tydzień. Następnie dawkę dobową należy zwiększać o 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę (w 2 dawkach podzielonych) w odstępach jedno- lub dwutygodniowych. Jeżeli dziecko nie toleruje takiego schematu dostosowywania dawki, należy zastosować mniejsze dawki w okresie zwiększania dawek lub dłuższe etapy przejściowe.

Zalecana dawka początkowa podtrzymująca w monoterapii u dzieci powyżej 6 lat zależy od odpowiedzi klinicznej na leczenie i wynosi 100 mg/dobę (czyli około 2,0 mg/kg mc./dobę u dzieci w wieku 6-16 lat).

Leczenie uzupełniające w padaczce (napady częściowe świeżo rozpoznane wtórnie uogólnione lub nie, pierwotnie uogólnione napady kloniczno-toniczne oraz napady powiązane z zespołem Lennoxa-Gastauta).

Dorośli:

Początkowo 25 do 50 mg na noc przez 1 tydzień. U niektórych pacjentów leczenie rozpoczynano od niższej dawki, nie przeprowadzono jednak systematycznych badań dotyczących tego typu leczenia. Następnie dawkę dobową należy zwiększać o 25 do 50 mg/dobę w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, podając w 2 dawkach podzielonych.

U niektórych pacjentów pożądany efekt leczenia osiągano podając lek raz na dobę.

W badaniach klinicznych w leczeniu uzupełniającym, najniższą skuteczną dawką było 200 mg. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 200-400 mg w dwóch dawkach podzielonych.

Zalecane dawkowanie dotyczy wszystkich pacjentów dorosłych, w tym pacjentów w podeszłym wieku, bez chorób nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci (w wieku 2 lat i starsze):

Zalecana dawka dobowa topiramatu w leczeniu uzupełniającym wynosi około 5 do 9 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych. Dostosowywanie dawki należy rozpocząć od 25 mg (lub mniej w granicach od 1 do 3 mg/kg mc./dobę) na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę dobową należy zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych o 1 do 3 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach podzielonych) do czasu uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.

Badano dawki do 30 mg/kg mc./dobę i były one na ogół dobrze tolerowane.

Migrena

Dorośli
Zalecana dawka początkowa topiramatu w zapobieganiu migrenowym bólom głowy wynosi 100 mg/dobę podawane w dwóch dawkach podzielonych. Dostosowywanie dawki należy rozpocząć od 25 mg na noc przez 1 tydzień. Następnie dawkę dobową należy zwiększać o 25 mg/dobę w odstępach jednotygodniowych. Jeżeli pacjent nie toleruje takiego schematu zwiększania dawki, można wydłużyć odstępy między zwiększaniem dawek. U niektórych pacjentów wystarczającą korzyść kliniczną osiąga się przy dawce 50 mg/dobę; inni otrzymywali całkowitą dawkę dzienną do 200 mg/dobę. Taka dawka może być korzystna dla niektórych pacjentów, należy jednak wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko działań niepożądanych.

Dzieci
Nie zaleca się stosowania topiramatu w leczeniu i zapobieganiu migrenie u dzieci ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności.

<u>Zalecenia ogólne dotyczące stosowania topiramatu u grup specjalnych</u>

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min) należy zachować szczególną ostrożność podając preparat leczniczy Topiran ponieważ klirens osocza i nerkowy jest zmniejszony. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek czas dostosowywania dawki może być dłuższy ze względu na dłuższy czas osiągania stanu równowagi po każdym zwiększeniu dawki.

U pacjentów z końcowym stadium niewydolności nerek, u których topiramat jest usuwany na drodze hemodializy w dniach dializy dawkę należy zwiększyć o dodatkową dawkę wynoszącą połowę dawki dobowej. Dodatkową dawkę należy podzielić na dawki podawane na początku oraz po zakończeniu zabiegu dializowania. Dodatkowa dawka może zależeć od zastosowanego sprzętu dializującego.

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z umiarkowanym i ostrym zaburzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność podając topiramat ze względu na zmniejszony klirens topiramatu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki o ile nie występuje zaburzenie czynności nerek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Topiramat w profilaktyce migreny jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiedniej antykoncepcji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku, gdy medycznie uzasadnione jest nagłe odstawienie topiramatu, pacjent po odstawieniu powinien być odpowiednio monitorowany (patrz punkt 4.2). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, stosowanie topiramatu może powodować zwiększenie częstości napadów padaczkowych lub początek nowego typu napadów. Może to być związane z przyjmowaniem zbyt dużej dawki topiramatu, zmniejszeniem stężenia w osoczu leku przeciwpadaczkowego stosowanego równocześnie z topiramatem, zaostrzeniem choroby lub być efektem paradoksalnym.

Ważne jest odpowiednie nawodnienie organizmu podczas przyjmowania topiramatu. Może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia kamicy nerkowej (patrz poniżej). Odpowiednie nawodnienie przed oraz w trakcie czynności takich jak ćwiczenia fizyczne lub narażenie na wysokie temperatury może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8.).

Oligohydroza:

Oligohydrozę (zmniejszone wydzielanie potu) notowano u pacjentów stosujących topiramat. Zmniejszenie wydzielania potu i wzrost temperatury ciała mogą wystąpić w szczególności u małych dzieci narażonych na wysoką temperaturę otoczenia.

Zaburzenia nastroju / depresja:
W trakcie leczenia topiramatem obserwowano wzrost częstości występowania huśtawek nastrojów i depresji.

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

W badaniach klinicznych dotyczących topiramatu, przeprowadzonych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, zdarzenia samobójcze (myśli samobójcze, próby samobójcze, samobójstwa) wystąpiły u 0,5% pacjentów leczonych topiramatem (46 prób / 8 652 leczonych pacjentów) prawie trzy razy częściej niż u pacjentów przyjmujących placebo (0,2%; 8 prób / 4 045 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 tych podatnych na kamicę nerkową, stosowanie topiramatu może powodować wzrost ryzyka powstawania kamieni nerkowych i związanych z tym objawów, takich jak kolka nerkowa, ból nerki lub ból w boku.

Czynniki ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej obejmują wcześniejsze występowanie kamieni, kamicę nerkową i hiperkalciurię w wywiadzie rodzinnym. Jednak żaden z tych czynników ryzyka nie pozwala jednoznacznie przewidzieć wystąpienia kamieni w trakcie leczenia topiramatem. Ponadto, ryzyko to może być większe u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki predysponujące do kamicy nerkowej.

Obniżenie czynności wątroby:
W przypadku zaburzenia czynności wątroby topiramat należy podawać ostrożnie ze względu na możliwość zmniejszenia klirensu topiramatu.

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania:
U pacjentów stosujących topiramat zaobserwowano występowanie zespołu obejmującego ostrą krótkowzroczność z towarzyszącą wtórną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują gwałtowne zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból gałki ocznej. W badaniach okulistycznych można stwierdzić krótkowzroczność, skrócenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie) oraz podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego z rozszerzeniem źrenicy lub bez rozszerzenia. Objawom tym może towarzyszyć wysięk nadrzęskowy prowadzący do przesunięcia do przodu soczewki i tęczówki z towarzyszącą wtórną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawy zazwyczaj występują w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry ze zwężonym kątem przesączania, która rzadko występuje u pacjentów w wieku poniżej 40 lat, wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania związana ze stosowaniem topiramatu występowała zarówno u dzieci jak i dorosłych. Leczenie obejmuje możliwie najszybsze odstawienie topiramatu oraz odpowiednie postępowanie mające na celu obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Takie postępowanie na ogół prowadzi do zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe o dowolnej etiologii, nieleczone prowadzi do poważnych konsekwencji włączając całkowitą utratę wzroku.

Należy ocenić czy pacjent z chorobami oczu w wywiadzie powinien być leczony topiramatem.

Kwasica metaboliczna:
W trakcie stosowania topiramatu może wystąpić hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (czyli zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej normy przy braku alkalozy oddechowej) na skutek hamującego działania topiramatu na nerkową anhydrazę węglanową. Zazwyczaj zmniejszenie stężenia wodorowęglanów występuje we wczesnej fazie leczenia chociaż może wystąpić w dowolnym momencie podczas przyjmowania topiramatu. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów jest zwykle niewielkie do umiarkowanego (średnie zmniejszenie wynosi 4 mmol/l po dawkach 100 mg/dobę lub większych u pacjentów dorosłych i około 6 mg/kg mc./dobę u dzieci). W rzadkich przypadkach nastąpił spadek stężenia wodorowęglanów poniżej 10 mmol/l. Stany lub terapie sprzyjające powstawaniu kwasicy (w tym choroby nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan padaczkowy, biegunka, zabieg chirurgiczny, dieta ketogeniczna lub niektóre leki produkty lecznicze) mogą dodatkowo wpływać na zmniejszenie stężenia wodorowęglanów wywołane przez topiramat.

Chroniczna kwasica metaboliczna zwiększa ryzyko powstawania kamieni nerkowych i może nawet prowadzić do osteopenii.

Chroniczna kwasica metaboliczna u dzieci może spowodować spowolnienie tempa wzrostu. Nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących wpływu topiramatu na wzrost lub rozwój kośćca u pacjentów dorosłych ani u dzieci.

W zależności od schorzenia podstawowego, zaleca się przeprowadzenie odpowiednich badań obejmujących oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy podczas stosowania topiramatu. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych (np. oddech Kussmaula, duszność, jadłowstręt, nudności, wymioty, nadmierne zmęczenie, częstoskurcz lub arytmia) wskazujących na obecność kwasicy metabolicznej zaleca się wykonanie pomiaru stężenia wodorowęglanów w surowicy. W przypadku rozwoju i utrzymywania się kwasicy metabolicznej, należy rozważyć

zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia topiramatem (z zastosowaniem stopniowego zmniejszania dawki).

Topiramat należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze schorzeniami lub otrzymującymi terapie, które zwiększają ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Suplementacja diety
U niektórych pacjentów leczonych topiramatem może dojść do utraty masy ciała. Podczas stosowania topiramatu zaleca się regularne ważenie. Należy rozważyć suplementację diety lub zwiększenie ilości spożywanego pożywienia w przypadku tracenia na wadze podczas przyjmowania topiramatu.

Zaburzenie funkcji poznawczych
Zaburzenie funkcji poznawczych w padaczce występuje na skutek wielu czynników i może być spowodowane schorzeniami podstawowymi, padaczką lub leczeniem przeciwpadaczkowym. W literaturze odnotowano przypadki występowania zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów dorosłych, które wymagały zmniejszenia dawki lub odstawienia leczenia topiramatem. Nie ma jednak wystarczających badań dotyczących wpływu na funkcje poznawcze u dzieci leczonych topiramatem i jego skutki wymagają dalszych wyjaśnień.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramatu na inne leki przeciwpadaczkowe:
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 osoczowego 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, przy 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 hamuje enzym CYP 2C19 i może wywierać wpływ na inne substancje metabolizowane przez ten enzym (np. diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramat
Fenytoina i karbamazepina zmniejszają stężenie topiramatu w osoczu. Podczas dodawania do topiramatu lub odstawiania fenytoiny lub karbamazepiny konieczne może być dostosowanie dawki topiramatu. Należy to zrobić uwzględniając odpowiedź kliniczną na leczenie. Dodanie lub odstawienie kwasu walproinowego nie powoduje klinicznie znaczących zmian stężenia topiramatu w osoczu i dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Topiran. Wyniki tych interakcji podsumowano w poniższej tabeli:

Jednocześnie stosowany lek przeciwpadaczkowy	**Stężenie leku przeciwpadaczkowego**	**Stężenie topiramatu**
Fenytoina	↔**	↓

Karbamazepina (CBZ)	↔	↓
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	nb
Prymidon	↔	nb

↔	=	Brak wpływu na stężenie w osoczu (≤15% zmiana)
**	=	Stężenie w osoczu wzrasta u niektórych pacjentów
↓	=	Stężenie w osoczu maleje
nb	=	**Nie badano**

Interakcje z innymi lekami:

Digoksyna
W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, pole pod krzywą zmiany stężenia digoksyny w osoczu zmniejszyło się o 12% podczas jednoczesnego podawania topiramatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie zostało ustalone. W przypadku włączenia lub odstawienia topiramatu u pacjentów leczonych digoksyną należy rutynowo monitorować stężenie digoksyny w surowicy.

Leki działające hamująco na OUN
Jednoczesne podawanie topiramatu i alkoholu lub innych leków działających hamująco na OUN nie było przedmiotem badań klinicznych. Nie zaleca się przyjmowania alkoholu ani innych leków działających hamująco na OUN w skojarzeniu z topiramatem.

Dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum)
Podczas jednoczesnego stosowania topiramatu z dziurawcem zwyczajnym obserwowano zniesienie skuteczności topiramatu, będące wynikiem zmniejszenia jego stężenia we krwi. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających tę możliwą interakcję.

Doustne środki antykoncepcyjne
W badaniu interakcji farmakokinetycznych przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników przyjmujących jednocześnie złożony doustny środek antykoncepcyjny zawierający 1 mg noretysteronu (NET) i 35 µg etynyloestradiolu (EE) oraz od 50 do 200 mg topiramatu na dobę, nie obserwowano statystycznie znaczących zmian pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) noretysteronu ani etynyloestradiolu. W innym badaniu leczenie topiramatem w dawkach 200, 400 i 800 mg topiramatu na dobę u pacjentów jednocześnie otrzymujących walproinian spowodowało znaczący spadek AUC etynyloestradiolu (odpowiednio o 18%, 21% i 30%). W żadnym z badań nie stwierdzono istotnego wpływu topiramatu (podawanego w dawkach 50-200 mg/dobę zdrowym ochotnikom i w dawkach 200-800 mg/dobę pacjentom z padaczką) na AUC NET. Chociaż występowało zależne od dawki zmniejszenie AUC EE przy dawkach mieszczących się w zakresie 200-800 mg/dobę (u pacjentów z padaczką), nie było znaczącej zależnej od dawki zmiany AUC EE przy dawkach 50-200 mg/dobę (u zdrowych ochotników). Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane; istnieje możliwość osłabienia działania środka antykoncepcyjnego oraz zwiększenia częstości występowania krwawień międzymiesiączkowych u pacjentek przyjmujących złożone środki antykoncepcyjne w skojarzeniu z topiramatem. Pacjentki stosujące środki antykoncepcyjne zawierające estrogen powinny zgłaszać wszelkie zmiany w rytmie krwawień miesiączkowych. Skuteczność antykoncepcji u tych pacjentek może być zmniejszona, nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe.

Lit
U zdrowych ochotników zaobserwowano zmniejszenie (o18% pola pod krzywą AUC) układowej ekspozycji na lit, gdy jednocześnie podawano 200 mg topiramatu na dobę. U pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, w trakcie stosowania topiramatu w dawce 200 mg/dobę nie

zaobserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych litu. Obserwowano jednak wzrost układowej ekspozycji (o 26% AUC) po zastosowaniu topiramatu w dawkach do 600 mg/dobę. W trakcie jednoczesnego stosowania topiramatu należy monitorować stężenie litu.

Rysperydon
Badania interakcji leków prowadzone z zastosowaniem dawki jednorazowej u zdrowych ochotników i dawek wielokrotnych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym dały podobne wyniki. W trakcie jednoczesnego stosowania topiramatu w zwiększanych dawkach 100, 250 lub 400 mg na dobę z rysperydonem obserwowano 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 farmakokinetykę hydrochlorotiazydu (25 mg/dobę) i topiramatu (96 mg co 12 godzin) w stanie stacjonarnym zarówno, gdy leki te były podawane oddzielnie jak i jednocześnie. Wyniki tego badania wskazują, że gdy włączono hydrochlorotiazyd do leczenia topiramatem C_{max} topiramatu wzrosło o 27% a AUC wzrosło o 29%. Znaczenie kliniczne tej zmiany nie jest znane. Włączenie hydrochlorotiazydu do leczenia topiramatem może powodować konieczność dostosowania dawki topiramatu. Jednoczesne podawanie z topiramatem nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę HCTZ w stanie stacjonarnym. Wyniki klinicznych badań laboratoryjnych po podaniu topiramatu lub hydrochlorotiazydu wykazały zmniejszenie stężenia potasu w surowicy, które było znaczniejsze gdy topiramat i hydrochlorotiazyd podawano w skojarzeniu.

Metformina
W badaniach interakcji z innymi lekami prowadzonymi z udziałem zdrowych ochotników oceniano farmakokinetykę metforminy i topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu po podaniu samej metforminy oraz z jednoczesnym podawaniem topiramatu. Wyniki tego badania wykazały, że średnie C_{max} i średnia wartość AUC_{0-12h} metforminy wzrosły odpowiednio o 18% i 25%, podczas gdy średnia wartość wskaźnika CL/F uległa zmniejszeniu o 20%, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem. Topiramat nie miał wpływu na wartość t_{max} metforminy. 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.

W przypadku włączania lub odstawiania topiramatu u pacjentów leczonych metforminą należy zwracać szczególną uwagę na właściwe rutynowe monitorowanie parametrów w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Pioglitazon
W badaniach interakcji z innymi lekami prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników oceniano farmakokinetykę topiramatu i pioglitazonu w stanie stacjonarnym, zarówno gdy leki te były podawane oddzielnie jak i jednocześnie. W przypadku pioglitazonu obserwowano spadek o 15% wartości $AUC_{\tau,ss}$, nie stwierdzono natomiast zmian wartości $C_{max,ss}$. Obserwacja ta nie miała znaczenia statystycznego. Ponadto, wykazano zmniejszenie wartości $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau, ss}$ czynnego hydroksy-metabolitu odpowiednio o 13% i 16%, jak również zmniejszenie wartości $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau, ss}$ czynnego keto-metabolitu o 60%. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. W przypadku dodania

topiramatu do leczenia pioglitazonem lub dodania pioglitazonu do leczenia topiramatem, należy zwracać szczególną uwagę na właściwe rutynowe monitorowanie pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Gliburyd
W badaniach interakcji z innymi lekami prowadzonymi z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano parametry farmakokinetyczne gliburydu (5 mg/dobę) podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z topiramatem (150 mg/dobę). Obserwowano spadek o 25% wartości AUC_{24} gliburydu podczas stosowania topiramatu. Obserwowano także zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na czynne metabolity, 4-*trans*-hydroksygliburyd (M1) oraz 3-*cis*-hydroksygliburyd (M2) odpowiednio o 13% i 15%. Parametry farmakokinetyczne topiramatu w stanie stacjonarnym pozostały niezmienione podczas jednoczesnego podawania gliburydu.

W przypadku dodania topiramatu do leczenia gliburydem lub dodania gliburydu do leczenia topiramatem, należy zwracać szczególną uwagę na właściwe rutynowe monitorowanie pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli stanu cukrzycy.

Inne rodzaje interakcji:

Środki predysponujące do rozwoju kamicy nerkowej
Topiramat stosowany jednocześnie z innymi środkami predysponującymi do rozwoju 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 wiązało się z występowaniem hiperamonemii z towarzyszącą encefalopatią lub bez encefalopatii u pacjentów tolerujących każdy z tych leków podawanych oddzielnie. W większości przypadków objawy zmniejszały się po zaprzestaniu stosowania jednej z substancji. Występowanie tego działania niepożądanego nie jest przypisywane interakcjom farmakokinetycznym. Nie ustalono związku między hiperamonemią a topiramatem podawanym w monoterapii ani jednoczesnym leczeniem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Dodatkowe badania interakcji farmakokinetycznych między lekami:
Przeprowadzono badania kliniczne dotyczące oceny potencjalnych interakcji farmakokinetycznych między topiramatem a innymi środkami. Zmiany wartości C_{max} lub AUC wynikające z tych interakcji zostały podsumowane w tabelach poniżej. Druga kolumna (stężenie jednocześnie stosowanego leku) opisuje zmiany stężenia leku wymienionego w kolumnie pierwszej po włączeniu do leczenia topiramatu. Trzecia kolumna (stężenie topiramatu) opisuje w jaki sposób jednoczesne podawanie leku wymienionego w pierwszej kolumnie wpływa na stężenie topiramatu.

Podsumowanie wyników dodatkowych badań interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami

Jednocześnie stosowany lek	**Stężenie[a] jednocześnie stosowanego leku**	**Stężenie[a] topiramatu**
Amitryptylina	↔ 20% zwiększenie wartości C_{max} i AUC metabolitu nortryptyliny	NB
Dihydroergotamina (w postaci do podawania doustnego i podskórnego)	↔	↔
Haloperydol	↔	NB

	31% wzrost wartości AUC zredukowanego metabolitu	
Propranolol	↔ 17% wzrost wartości C_{max} 4-OH-propranololu (TPM 50 mg co 12 godzin)	9% i 16% wzrost wartości C_{max}, 9% i 17% wzrost wartości AUC (odpowiednio 40 i 80 mg propranololu co 12 godzin)
Sumatryptan (w postaci do podawania doustnego i podskórnego)	↔	NB
Pizotyfen	↔	↔
Diltiazem	25% zmniejszenie wartości AUC diltiazemu, 18% zmniejszenie DEA i ↔ DEM*	20% wzrost wartości AUC
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	16% wzrost wartości AUC (TPM 50 mg co 12 godzin)[b]	↔

[a] wartości % to zmiany średniego C_{max} lub AUC w przypadku monoterapii
↔ = brak wpływu na C_{max} i AUC (≤ 15% zmiana) leku macierzystego
*DEA = deacetyldiltiazem, DEM = N-demetylodiltiazem
NB = Nie badano
[b] AUC flunaryzyny wzrosło o 14% u pacjentów, którzy przyjmowali jedynie flunaryzynę. Wzrost ekspozycji może być spowodowany kumulacją po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:
Topiramat wykazał działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików. U szczurów topiramat przenika przez barierę łożyska.

Dane pochodzące z brytyjskiego rejestru ciąż i z rejestru ciąż 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 układów organizmu) u dzieci narażonych w pierwszym trymestrze ciąży na topiramat w monoterapii.
Dane z rejestru ciąż NAAED dotyczące zastosowania 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 topirmat niż w grupie referencyjnej.

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

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

Karmienie piersią
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
Topiramat 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
Topiramat jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.3 i 4.5 Doustne środki antykoncepcyjne).

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

Topiramat 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 obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania topiramatu ustalono na podstawie informacji pochodzących z bazy danych badania klinicznego obejmującej 4111 pacjentów (3182 leczonych topiramatem i 929 placebo), którzy wzięli udział w 20 badaniach klinicznych z podwójnie ślepą 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 Lennoxa-Gestauta, jak i w monoterapii w przypadku świeżo rozpoznanej padaczki lub profilaktyce migreny. Większość ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane zidentyfikowane zarówno podczas badań klinicznych, jak i w trakcie obserwacji w okresie porejestracyjnym wymieniono w tabeli 1 według częstości ich występowania w badaniach klinicznych. Częstości występowania określono następująco:
bardzo często ≥1/10
często ≥1/100 do <1/10
niezbyt często ≥ 1/1000 do <1/100
rzadko ≥ 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 ślepą próbą i kontrolą placebo dla topiramatu stosowanego w co najmniej jednym wskazaniu) są następujące: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, spowolnienie czynności psychicznych, depresja, zaburzenia ekspresji werbalnej, bezsenność, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia mowy i smaku, niedoczulica, letarg, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenia, podwójne widzenie, nieostre widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, rozdrażnienie i zmniejszenie masy ciała.

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

- zmniejszony apetyt

- zwiększony apetyt
- kwasicę hiperchloremiczną
- hipokaliemię
- zaburzenia zachowania
- napady agresji
- apatię
- 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 ślepą próbą i kontrolą placebo, obejmują:

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Bardzo często: zapalenie nosogardła

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: niedokrwistość
Niezbyt często: leukopenia, małopłytkowość, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia
Rzadko: neutropenia

Zaburzenia układu immunologicznego
Często: reakcje uczuleniowe
Nieznana: obrzęk alergiczny, obrzęk spojówek

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu
Niezbyt często: kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, polidypsja
Rzadko: kwasica hiperchloremiczna

Zaburzenia psychiczne
Bardzo często: depresja
Często: spowolnienie umysłowe, bezsenność, upośledzenie wymowy, uczucie niepokoju, zmieszanie, dysorientacja, napady agresji, zmiana nastroju, pobudzenie, huśtawki nastroju, stany depresyjne, złość, nienormalne zachowania
Niezbyt często: myśli samobójcze, próby samobójcze, omamy, zaburzenia psychotyczne, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, apatia, brak spontanicznej mowy, zaburzenia snu, chwiejny afekt, obniżenie libido, niepokój ruchowy, płacz, zacinanie się w mowie, euforyczny nastrój, paranoja, perseweracja, lęk napadowy, płaczliwość, trudności z czytaniem, trudności z zaśnięciem, spłaszczenie afektu, nieprawidłowe myślenie, utrata libido, obojętność, bezsenność środkowa, rozproszenie, wczesne budzenie się rano, reakcje paniczne, nastrój uniesienia

Rzadko: mania, anorgazmia, zaburzenia lękowe, zaburzenia w pobudzeniu seksualnym, poczucie braku nadziei/rozpaczy, zaburzenia orgazmu, hipomania, obniżenie doznań z osiągnięcia orgazmu

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: parestezje, zawroty głowy, senność
Często: zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia kognitywne, upośledzenie umysłowe, zaburzenia funkcji psychomotoryczych, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, uspokojenie
Niezbyt często: zmniejszony poziom świadomości, drgawki typu grand mal, zaburzenie pola widzenia, zespół napadów częściowych, zaburzenia mowy, nadaktywność psychomotoryczna, omdlenia, zaburzenia czucia, nadmierna produkcja śliny, nadmierna senność, afazja, powtarzanie, hipokineza, dyskinezja, posturalne zawroty głowy, niska jakość snu, uczucie pieczenia, utrata czucia, węch opaczny, zespół móżdżkowy, dysestezja, upośledzenie smaku, stupor, niezdarność, aura migrenowa, brak smaku, dysgrafia, dysfazja, neuropatia obwodowa, stany przedomdleniowe, dystonia, mrowienie
Rzadko: apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, brak reakcji na bodźce

Zaburzenia oka
Często: nieostre widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia
Niezbyt często: zmniejszona ostrość widzenia, mroczki, krótkowzroczność, nieprawidłowe odczucia w oku, suchość oka, światłowstręt, kurcz powiek, wzmożone łzawienie, błyski, rozszerzenie źrenic, starczowzroczność
Rzadko: ślepota jednostronna, ślepota przemijająca, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, obrzęk powiek, ślepota zmierzchowa, niedowidzenie
Nieznana: jaskra z wąskim kątem przesączania, zwyrodnienie plamki żółtej, zaburzenia ruchu gałek ocznych

Zaburzenia ucha i błędnika
Często: zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha
Niezbyt często: głuchota, głuchota jednostronna, głuchota neurosensoryczna, poczucie dyskomfortu w uchu, uszkodzenie słuchu

Zaburzenia pracy serca
Niezbyt często: bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Rzadko: zespół Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błon śluzowych nosa, wodnisty wyciek z nosa
Niezbyt często: duszność wysiłkowa, nadmierne wydzielanie z zatok przynosowych, dysfonia

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: nudności, biegunka
Często: 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
Niezbyt często: 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 skóry i tkanki podskórnej
Często: łysienie, wysypka, świąd

Niezbyt często: brak potu, niedoczulica twarzy, pokrzywka, rumień, świąd uogólniony, wysypka plamista, przebarwienia skóry, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy
Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, patologiczny odór skórny, obrzęk wokół oczu, lokalna pokrzywka
Nieznana**:** toksyczna nekroliza naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: artralgia, skurcze mięśni, bóle mięśni, drżenia mięśniowe, słabość mięśniowa, ból struktur mięśniowo-szkieletowych klatki piersiowej
Niezbyt często: obrzęk stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból w boku, zmęczenie mięśni
Rzadko: uczucie dyskomfortu w kończynach

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Często: kamica nerkowa, częstomocz, dyzuria
Niezbyt często: kamienie w drogach moczowych, nietrzymanie moczu, krwinkomocz, nagłe uczucie parcia na pęcherz, kolka nerkowa, ból nerki
Nieznana: kamienie moczowodowe, kwasica kanalikowo-nerkowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: zaburzenia erekcji, dysfunkcja seksualna

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: zmęczenie
Często: gorączka, astenia, drażliwość, zaburzenia chodu, złe samopoczucie
Niezbyt często: hipertermia, nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne, spowolnienie, peryferyjne uczucie chłodu, uczucie upojenia, uczucie niepokoju
Rzadko: obrzęk twarzy, kalcynoza

Badania diagnostyczne
Bardzo często: zmniejszenie masy ciała
Często: zwiększenie masy ciała
Niezbyt często: kryształy obecne w moczu, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek
Rzadko: zmniejszenie stężenia wodorowęglanu sodu we krwi

Uwarunkowania społeczne
Niezbyt często: trudności w uczeniu się

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, zaburzenia koordynacji, stupor, niedociśnienie tętnicze, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresja. W większości przypadków nie miały one ciężkich następstw klinicznych, ale istnieją doniesienia o zgonach po jednoczesnym przedawkowaniu kilku leków, w tym topiramatu. Przedawkowanie topiramatu może wywołać ciężką kwasicę metaboliczną (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: inne leki przeciwpadaczkowe, lek przeciwmigrenowy,
Kod ATC: N 03 AX 11

Topiramat został sklasyfikowany jako monosacharyd z podstawioną grupą sulfonamidową. Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego topiramatu ani zapobiegającego migrenie. W elektrofizjologicznych i biochemicznych badaniach prowadzonych na hodowlach neuronów zidentyfikowano trzy właściwości farmakologiczne, które mogą się przyczyniać do przeciwpadaczkowego działania 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, przy której kwas γ-aminomasłowy (GABA) pobudza receptory $GABA_A$ i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów. Może to wskazywać, że topiramat nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.

Działanie to nie jest blokowane przez flumazenil – antagonistę benzodiazepiny. Ponadto, topiramat nie wydłuża czasu otwarcia kanału, co stanowi różnicę między topiramatem a barbituranami, które modyfikują aktywowane receptory $GABA_A$.

Ponieważ profil działania przeciwpadaczkowego topiramatu jest znacząco odmienny od profilu benzodiazepin, lek może wpływać na podtyp receptorów $GABA_A$, który nie jest wrażliwy na benzodiazepiny. Topiramat wywiera działanie antagonistyczne do kwasu kainowego pobudzającego receptor kainian/AMPA (kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4- propionowy) w podtypie receptora dla aminokwasu działającego pobudzająco (glutaminian), nie wywiera natomiast w sposób widoczny wpływu na aktywność N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramatu jest zależne od stężenia w zakresie 1 μM do 200 μM, a najmniejszą aktywność obserwowano w zakresie stężeń od 1 μ M do 10 μM.

Ponadto, topiramat hamuje aktywność niektórych izoenzymów anhydrazy węglanowej. To działanie farmakologiczne jest znacznie słabsze niż w przypadku acetazolamidu, znanego inhibitora anhydrazy węglanowej, i nie uważa się go za główną część składową aktywności przeciwpadaczkowej topiramatu.

W badaniach na zwierzętach wykazano przeciwdrgawkowe działanie topiramatu u szczurów i 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 wykazuje niewielką skuteczność w blokowaniu klonicznych drgawek indukowanych przez pentylentetrazol – antagonistę receptora $GABA_A$.

Badania przeprowadzone na myszach otrzymujących leczenie skojarzone topiramatem i karbamazepiną lub fenobarbitalem wykazały synergistyczną aktywność przeciwdrgawkową, przy czym leczenie skojarzone z fenytoiną wykazało przeciwdrgawkowe działanie addytywne. W dobrze kontrolowanych badaniach dotyczących leczenia uzupełniającego nie stwierdzono korelacji miedzy małym stężeniem topiramatu w osoczu a jego skutecznością kliniczną. Nie stwierdzono oznak rozwoju tolerancji u ludzi.

Napady typu *absence*

Wyniki dwóch badań (CAPSS-326 i TOPMAT-ABS -001) przeprowadzonych w napadach typu *absence* wykazały, że topiramat nie zmniejsza częstotliwości występowania tego typu napadów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Porównanie profilu farmakokinetycznego topiramatu z profilami innych leków przeciwpadaczkowych wykazuje długi okres półtrwania w osoczu, farmakokinetykę liniową, przewagę klirensu nerkowego, brak wiązania z białkami oraz brak klinicznie istotnych czynnych metabolitów.

Topiramat nie jest silnym inhibitorem enzymów metabolizujących leki. Może być podawany niezależnie od posiłków, bez konieczności rutynowego oznaczania stężenia topiramatu w osoczu. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano wyraźnej zależności między stężeniem leku w osoczu a jego skutecznością lub występowaniem działań niepożądanych.

Wchłanianie
Topiramat jest szybko i dobrze wchłaniany. Po podaniu doustnym dawki 100 mg topiramatu zdrowym ochotnikom biorącym udział w badaniu, średnią maksymalną wartość stężenia w osoczu (C_{max}) wynoszącą 1,5 µg/ml osiągano w ciągu 2-3 godzin (T_{max}).

Na podstawie pomiaru radioaktywności moczu ustalono, że średni stopień wchłaniania po podaniu dawki doustnej 100 mg topiramatu znakowanego izotopem ^{14}C wynosił co najmniej 81%. Pokarm nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na dostępność biologiczną topiramatu.

Dystrybucja
Na ogół 13-17% topiramatu wiąże się z białkami osocza. Stwierdzono występowanie słabych miejsc wiązania topiramatu na i (lub) w erytrocytach, które są wysycane, jeżeli stężenie topiramatu w osoczu było większe niż 4 µg/ml. Objętość dystrybucji zmienia się odwrotnie proporcjonalnie do dawki. Średnia objętość dystrybucji dla pojedynczej dawki wynosiła 0,8-0,55 l/kg mc. w zakresie dawek 100-1200 mg. Stwierdzono wpływ płci na objętość dystrybucji, przy czym wartości u kobiet wynosiły 50% wartości stwierdzanych u mężczyzn. Jest to przypisywane większej zawartości tkanki tłuszczowej u kobiet i nie ma znaczenia klinicznego.

Metabolizm
U zdrowych ochotników topiramat nie jest intensywnie metabolizowany (~20%). U pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy metabolizujące leki, topiramat jest metabolizowany w ilości do 50%. U ludzi zidentyfikowano i opisano sześć metabolitów, powstałych na drodze hydroksylacji, hydrolizy i glukuronidacji, wyizolowanych z osocza, moczu i kału. Każdy metabolit stanowi mniej niż 3% całkowitej radioaktywności wydalonej po podaniu topiramatu znakowanego izotopem ^{14}C. Przebadano dwa metabolity o budowie najbardziej podobnej do topiramatu i stwierdzono, że wykazują one słabe działanie przeciwpadaczkowe lub nie wykazują działania przeciwpadaczkowego.

Wydalanie
U ludzi główną drogą wydalania topiramatu w postaci niezmienionej i jego metabolitów są nerki (co najmniej 81% dawki). Około 66% dawki topiramatu znakowanego izotopem ^{14}C wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 4 dni. Po podaniu topiramatu dwa razy na dobę w dawce 50 mg lub 100 mg, średni klirens nerkowy wynosi odpowiednio około18 ml/min i 17 ml/min. Badania wykazały oznaki wchłaniania zwrotnego topiramatu w kanalikach nerkowych. Dane te zostały potwierdzone w badaniach na szczurach, w których topiramat podawano jednocześnie z probenecydem i obserwowano znaczący wzrost nerkowego klirensu topiramatu. Ogólnie, klirens z osocza po podaniu doustnym u ludzi wynosi około 20 do 30 ml/min.

Topiramat wykazuje niewielkie różnice międzyosobnicze w stężeniu w osoczu, dlatego też jego farmakokinetyka jest przewidywalna. U zdrowych ochotników farmakokinetyka topiramatu ma przebieg liniowy, przy czym klirens z osocza ma wartość stałą a pole pod krzywą zależności stężenia od czasu wzrasta proporcjonalnie do wielkości pojedynczej dawki doustnej w zakresie od 100 do 400 mg. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie leku w osoczu osiąga stan stacjonarny po 4 do 8 dni. U zdrowych ochotników średnia wartość C_{max} po wielokrotnym podaniu doustnej dawki 100 mg dwa razy na dobę wynosiła 6,76 µg/ml. Po podaniu wielokrotnych dawek wynoszących 50 mg i

100 mg topiramatu dwa razy na dobę, średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 21 godzin.

Jednoczesne podawanie topiramatu w dawce 100-400 mg dwa razy na dobę z fenytoiną lub karbamazepiną wykazało proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu.

Klirens topiramatu z osocza i nerek zmniejsza się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek ($CL_{CR} \leq$ 60 ml/min), a klirens z osocza zmniejsza się u pacjentów z chorobą nerek w fazie schyłkowej. Dlatego też u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek oczekuje się większego stężenia topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Topiramat jest skutecznie usuwany z osocza podczas hemodializy.

Klirens topiramatu z osocza jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Klirens topiramatu z osocza pozostaje niezmieniony u pacjentów w podeszłym wieku bez współistniejącej choroby nerek.

Dzieci (farmakokinetyka, w wieku do 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. W rezultacie, stężenie topiramatu w osoczu w mg/kg mc. po tej samej dawce może być mniejsze u dzieci niż u dorosłych pacjentów. Podobnie jak u dorosłych pacjentów, leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy wątrobowe powodują zmniejszenie 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 teratogenny (deformacje żeber i kręgosłupa).

Zaobserwowane u szczurów i królików działanie teratogenne było podobne do występującego po inhibitorach anhydrazy 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 topiramat w dawce 20 lub 100 mg/kg masy ciała na dobę w trakcie ciąży lub w okresie karmienia. U szczurów topiramat przenika przez barierę łożyska.

Topiramat podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas okresu rozwoju odpowiadającego wiekowi niemowlęcemu, dzieciństwu i dojrzewaniu, 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 topiramat nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana żelowana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka:
Hypromeloza 5 cp
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Polisorbat 80
Żelaza tlenek żółty E172

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE
Opakowania składa się z białej, nieprzezroczystej butelki z polietylenu o dużej gęstości zakończonej szyjką, wraz nakrętką CRC SAF z plombą indukcyjną.

Wielkość opakowania: 20, 28, 30, 50, 60,100,120, 200 tabletek powlekanych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

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

Pozwolenie nr 16172

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO