

2008 -10- 17

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Topigen, 25 mg tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Substancje pomocnicze: Laktoza jednowodna. Każda tabletka zawiera 17,04 mg laktozy.

Topigen, 50 mg tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Substancje pomocnicze: Laktoza jednowodna. Każda tabletka zawiera 34,08 mg laktozy.

Topigen, 100 mg tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Substancje pomocnicze: Laktoza jednowodna. Każda tabletka zawiera 68,17 mg laktozy.

Topigen, 200 mg tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Substancje pomocnicze: Laktoza jednowodna. Każda tabletka zawiera 136,34 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Topigen, 25 mg tabletki powlekane to białe, okrągłe tabletki.

Topigen, 50 mg tabletki powlekane to jasnożółte, okrągłe tabletki.

Topigen, 100 mg tabletki powlekane to żółte, okrągłe tabletki.

Topigen, 200 mg tabletki powlekane to czerwone, okrągłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Do stosowania w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia, z nowo rozpoznaną padaczką lub ramach zmiany leczenia na monoterapię.

Leczenie uzupełniające u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia z

- napadami drgawkowymi odogniskowymi, z wtórnym uogólnieniem lub bez,
- pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi,
- napadami drgawkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dobierając dawkę należy kierować się obrazem klinicznym. Produkt leczniczy dostępny jest w tabletkach o różnej mocy, aby możliwe było dobranie odpowiedniej dawki.

Dawkowanie w monoterapii

W przypadku zmiany leczenia na monoterapię topiramatem zaleca się stopniowe odstawianie wcześniej stosowanej substancji przeciwpadaczkowej. Po odstawieniu leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy dochodzi do zwiększenia stężenia topiramatu w osoczu. Dlatego jeśli są wskazania kliniczne, może być konieczne stosowanie mniejszej dawki topiramatu.

Dorośli:

Ustalanie dawkowania należy rozpoczynać od podawania 25 mg topiramatu na dobę wieczorem przez 1 tydzień. Dawkę należy następnie zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych o 25–50 mg topiramatu/dobę, podawanego w dwóch dawkach podzielonych.

Zalecana początkowa dawka docelowa w przypadku monoterapii topiramatem u dorosłych wynosi 100 mg/dobę, a maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 500 mg.

Młodzież i dzieci w wieku ≥ 2 lat:

Ustalanie dawkowania należy rozpoczynać od dawki 0,5-1 mg/kg masy ciała na dobę podawanej wieczorem przez 1 tydzień. Dawkę należy następnie zwiększać w odstępach co 1 lub 2 tygodnie o 0,5-1 mg/kg masy ciała leku na dobę, podawanego w dwóch dawkach podzielonych.

Zalecana początkowa dawka docelowa w przypadku monoterapii topiramatem u dzieci w wieku 2 i więcej lat wynosi 3–6 mg/kg mc./dobę.

Dawkowanie w leczeniu uzupełniającym

Dorośli:

Ustalanie dawkowania należy rozpoczynać od podawania 25-50 mg topiramatu na dobę wieczorem przez 1 tydzień. Dawkę należy następnie zwiększać w odstępach co 1 lub 2 tygodnie o 25-50 mg topiramatu/dobę, podawanego w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów możliwe jest podawanie leku w pojedynczej dawce dobowej.

Zakres podtrzymujących dawek dobowych w leczeniu uzupełniającym u dorosłych wynosi od 200 mg do 400 mg topiramatu/dobę, podawanego w dwóch dawkach podzielonych.

Młodzież i dzieci w wieku ≥ 2 lat:

Zalecany zakres dawkowania w leczeniu uzupełniającym u dzieci od 2 r.ż. wynosi 5–9 mg topiramatu/kg masy ciała/dobę, podawanych w dwóch dawkach podzielonych. Ustalanie dawkowania należy rozpoczynać od podawania 25 mg topiramatu/dobę (lub mniejszej dawki, zgodnie z zakresem dawkowania od 0,5 do 1 mg/kg masy ciała/dobę) wieczorem przez 1 tydzień. Dawkę należy następnie zwiększać w odstępach co 1 lub 2 tygodnie o około 1 mg/kg masy ciała/dobę, w dwóch dawkach podzielonych.

Badano podawanie dawek dobowych do 30 mg/kg masy ciała/dobę, które były na ogół dobrze tolerowane.

Dodatkowe informacje na temat dawkowania

Dostosowanie dawek:

W razie potrzeby można zwiększać dawki o mniejszą ilość leku lub stosować dłuższe przerwy między kolejnymi korektami dawkowania.

Nie ma konieczności monitorowania stężenia topiramatu w osoczu, aby zoptymalizować leczenie, ponieważ nie stwierdza się bezpośredniej zależności między tym stężeniem a skutecznością terapii.

Przerywanie leczenia:

Patrz punkt 4.4.

Pacjenci poddawani hemodializom:

Topiramat jest usuwany z osocza podczas hemodializy, dlatego w dniach jej wykonywania należy podać pacjentowi dodatkową dawkę w wysokości około połowy stosowanej dawki dobowej.

Dodatkową dawkę należy podać w postaci dwóch dawek podzielonych: bezpośrednio przed rozpoczęciem i z chwilą zakończenia zabiegu hemodializy. Wielkość dawki dodatkowej zależy od metody dializy lub stosowanego sprzętu.

Sposób podawania

Topigen można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować leczenia produktem Topigen pacjentów z nadwrażliwością na jego substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przerwanie leczenia:

U pacjentów z napadami drgawkowymi lub padaczką w wywiadzie, jak i bez takiej historii choroby, leki przeciwpadaczkowe, w tym topiramat, powinny być odstawiane stopniowo, aby ograniczyć do minimum możliwość napadów i wzrost częstości ich występowania. W badaniach klinicznych u dorosłych z padaczką dawki dobowe zmniejszano co tydzień o 50-100 mg. W badaniach klinicznych u dzieci topiramat wycofywano stopniowo w okresie od 2 do 8 tygodni. W razie konieczności szybkiego odstawienia ze względów medycznych leku zawierającego topiramat zaleca się właściwe monitorowanie pacjenta.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat:

Produktu leczniczego Topigen nie należy stosować u dzieci poniżej 2 r.ż., ponieważ brak wystarczających doświadczeń ze stosowaniem topiramatu w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek:

Główna droga eliminacji topiramatu i jego metabolitów prowadzi przez nerki. Dlatego lek należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min). Taką ewentualność nerek należy brać pod uwagę w przypadku pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się rozpoczynanie leczenia u tych pacjentów od niskiej dawki topiramatu i monitorowanie pacjenta pod kątem wystąpienia niekorzystnych reakcji. Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek uzyskują stężenie równowagi w osoczu po 10 do 15 dniach stosowania leku, w porównaniu do 4-8 dni u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Kamica nerkowa:

Niektórzy pacjenci, zwłaszcza ci ze skłonnością do kamicy nerkowej, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko tworzenia się kamieni nerkowych i związanych z nimi objawów podmiotowych i przedmiotowych, takich jak kolka nerkowa, ból w okolicy nerek lub ból w boku. Do czynników ryzyka kamicy nerkowa należą: powstawanie kamieni w przeszłości, kamica nerkowa w wywiadzie rodzinnym i hiperkalciuria (nadmierne wydalenie wapnia z moczem). Jednak żaden z tych czynników ryzyka nie pozwala na niezawodne przewidzenie powstawania kamieni nerkowych w trakcie leczenia topiramatem. Ponadto zwiększone ryzyko dotyczy także pacjentów przyjmujących inny lek związany z kamicią nerkową (patrz punkt 4.5).

Zaburzona czynność wątroby:

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby topiramatem należy podawać ostrożnie, ponieważ klirens topiramatu może być u nich zmniejszony.

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra wąskiego kąta:

Podczas leczenia topiramatem stwierdzano ostrą krótkowzroczność z wtórną jaskrą wąskiego kąta przesączenia, czemu może towarzyszyć wysięk nadržęskowy, prowadzący do przemieszczenia soczewki i tęczówki do przodu. Do objawów należały nagłe pogorszenie ostrości wzroku i/lub ból oczu. W badaniach okulistycznych stwierdzano spłycenie komory przedniej, przekrwienie (zaczerwienienie) oczu i zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, ze zwężeniem źrenicy lub bez. Objawy te występowały zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, na ogół w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W takiej sytuacji leczenie topiramatem należy natychmiast przerwać i podjąć postępowanie mające na celu szybkie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Kwasica metaboliczna:

Podczas leczenia topiramatem może się rozwinąć hiperchloremiczna kwasica metaboliczna bez luki anionowej (tj. obniżenie stężenia dwuwęglanów w surowicy poniżej normy u pacjenta bez zasadowicy oddechowej) z powodu zahamowania przez lek anhidrazy węglanowej w nerkach. Najczęściej do obniżenia stężenia dwuwęglanów dochodzi wcześniej w trakcie leczenia topiramatem, chociaż może ono wystąpić w dowolnym jego momencie. Efekt ten ma na ogół charakter łagodny do umiarkowanego (średnie obniżenie o 4 mmol/l w przypadku stosowania dawek dobowych 100 mg i powyżej u dorosłych i o około 6 mg/kg/dobę u dzieci). Rzadko obserwowano obniżenie stężenia dwuwęglanów do wartości poniżej 10 mmol/l. Stany lub rodzaje leczenia, które predysponują do rozwoju kwasicy (takie jak choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddychania, stan drgawkowy, biegunka, zabieg chirurgiczny, dieta ketogeniczna lub niektóre leki), mogą działać addycyjnie na efekt obniżenia stężenia dwuwęglanów wywierany przez topiramatem.

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może prowadzić do obniżenia tempa wzrastania. Nie prowadzono systematycznych badań nad wpływem topiramatu na wzrost i kości w populacji dzieci ani u dorosłych.

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

W trakcie leczenia topiramatem u pacjentów należy wykonywać badania kontrolne pod kątem kwasicy metabolicznej. Zależnie od stanu klinicznego monitorowanie może obejmować oznaczenia stężenia dwuwęglanów w surowicy, przebieg zmian stężenia chlorków w surowicy lub wykonywanie gazometrii. Jeżeli rozwinie się i będzie się utrzymywać kwasica metaboliczna, należy rozważyć zredukowanie dawki lub odstawienie topiramatu (ze stopniowym obniżaniem dawkowania).

Zmiany nastroju /depresja:

U pacjentów leczonych topiramatem stwierdzano zwiększoną częstość depresji i zmian nastroju.

Próby samobójcze:

W podwójnie ślepej fazie badań klinicznych obejmujących stosowanie leku w zatwierdzonych i badanych klinicznie wskazaniach próby samobójcze występowały z częstością 0,003 (13 przypadków/3999 osobołat) podczas stosowania topiramatu w porównaniu do 0 (0 przypadków/1430 osobołat) podczas stosowania placebo.

Suplementacja kaloryczna:

U pacjentów z redukcją masy ciała w trakcie leczenia topiramatem należy rozważyć zastosowanie środków dietetycznych lub zwiększenie ilości przyjmowanych pokarmów.

Właściwe nawodnienie:

Właściwe nawodnienie odgrywa bardzo ważną rolę, ponieważ może zmniejszyć ryzyko powstania kamieni nerkowych. Ponadto może zmniejszyć ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych ze podwyższeniem temperatury przed rozpoczęciem i w trakcie wykonywania ćwiczeń fizycznych oraz w przypadku przebywania w szczególnie ciepłym środowisku (patrz punkt 4.8).

Ten lek zawiera laktozę. Leku nie powinni przyjmować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi chorobami typu nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp czy zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramatu na inne leki przeciwpadaczkowe:

Topiramat nie wpływa na stężenie w osoczu innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina, fenobarbital, prymidon, kwas walproinowy i lamotrygina. Jednoczesne leczenie fenytoiną może sporadycznie prowadzić do zwiększenia stężenia fenytoiny w osoczu, co prawdopodobnie wynika z zahamowania enzymów (CYP2C19). U każdego pacjenta otrzymującego fenytoinę, u którego wystąpią objawy przedawkowania, należy monitorować stężenie tego leku.

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramat:

Fenytoina i karbamazepina prowadzą do obniżenia stężenia topiramatu w osoczu. Po dodaniu lub odstawieniu fenytoiny lub karbamazepiny u pacjentów leczonych topiramatem może być konieczna korekta dawkowania tego ostatniego. Kwas walproinowy i lamotrygina nie wpływają na topiramat.

Digoksyna:

W badaniu klinicznym po podaniu pojedynczej dawki topiramatu doszło do obniżenia stężenia digoksyny w surowicy (AUC) o 12%. Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Po dodaniu lub odstawieniu topiramatu u pacjentów leczonych digoksyną należy monitorować stężenie tej ostatniej w osoczu.

Doustne leki antykoncepcyjne:

W badaniu interakcji farmakokinetycznych zdrowym ochotniczkom podawano topiramat w zakresie dawek 50-200 mg na dobę łącznie ze skojarzonym doustnym lekiem antykoncepcyjnym zawierającym 1 mg noretysteronu i 35 µg etynyloestradiolu. Badane osoby nie stosowały równocześnie jakichkolwiek innych leków. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian przeciętnej wartości AUC (pola pod krzywą zmian stężenia w czasie) substancji czynnych skojarzonego doustnego leku antykoncepcyjnego. W innym badaniu doszło do istotnego statystycznie obniżenia wartości AUC etynyloestradiolu po podaniu dawek 200 mg, 400 mg i 800 mg topiramatu na dobę u pacjentek otrzymujących równocześnie kwas walproinowy (odpowiednio o 18%, 21% i 30%).

Chociaż podczas stosowania topiramatu w zakresie dawek 200-800 mg na dobę obserwowano zależne od tych dawek zmniejszenie AUC etynyloestradiolu, nie stwierdzono istotnej, zależnej od dawki zmiany tego parametru po stosowaniu topiramatu w zakresie dawek od 50 do 200 mg na dobę. W obu badaniach topiramatu (podawany w dawkach 50-800 mg na dobę) nie wywierał istotnego wpływu na AUC noretysteronu.

Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. U pacjentek przyjmujących skojarzony doustny lek antykoncepcyjny jednocześnie z topiramatem należy wziąć pod uwagę możliwość obniżenia skuteczności antykoncepcyjnej i zwiększenia częstości krwawień w trakcie cyklu. Może również dojść do obniżenia skuteczności antykoncepcyjnej u kobiet bez krwawienia w trakcie cyklu.

Pacjentki przyjmujące doustne leki antykoncepcyjne zawierające estrogen należy poprosić o zgłaszanie lekarzowi wszelkich zmian rytmu i nasilenia krwawień.

Lit:

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie 200 mg topiramatu/dobę prowadziło do zmniejszenia dostępności ogólnoustrojowej litu (o 18% AUC). U pacjentów z chorobą dwubiegunową podawanie topiramatu w dawce 200 mg/dobę nie wpływało na farmakokinetykę litu, natomiast dawki topiramatu do 600 mg/dobę prowadziły do zwiększenia dostępności ogólnoustrojowej (o 26% AUC). W trakcie jednoczesnego podawania topiramatu należy monitorować stężenie litu.

Rysperydon:

Badania interakcji w trakcie jednorazowego i wielokrotnego podawania leku u zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą dwubiegunową prowadziły do podobnych wyników. Jednoczesne podawanie rosnących dawek topiramatu 100 mg, 250 mg i 400 mg/dobę prowadziło do obniżenia dostępności ogólnoustrojowej rysperydonu (podawanego w dawkach 1–6 mg/dobę; stopień obniżenia wynosił odpowiednio 16% i 33% po dawkach 250 mg i 400 mg/dobę). Z powodu interakcji farmakokinetycznej topiramat obniża dostępność rysperydonu i jego czynnego metabolitu 9-hydroksy-rysperydonu. Można w związku z tym założyć, że jednoczesne podawanie rysperydonu i topiramatu nie prowadzi do istotnych klinicznie zmian dostępności ogólnoustrojowej czynnej frakcji rysperydonu lub topiramatu, jeżeli chodzi o efekt netto. Dlatego omawiana interakcja nie powinna mieć znaczenia klinicznego.

Hydrochlorotiazyd (HCTZ):

W badaniu kinetycznym podawanie HCTZ prowadziło do zwiększenia stężenia topiramatu w osoczu o około 30%. Może być wskazane zredukowanie dawki. Istnieją również dane wskazujące na to, że podawanie HCTZ powoduje większą redukcję stężenia potasu, gdy lek ten stosuje się w skojarzeniu z topiramatem.

Metformina:

W badaniu, podczas którego zdrowym ochotnikom podawano metforminę w monoterapii bądź jednocześnie z topiramatem, stwierdzono zwiększenie średniego maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) i średniego wskaźnika $AUC_{0-12 h}$ metforminy odpowiednio o 18% i 25%, ze zmniejszeniem średniego CL/F o 20%, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem. Topiramat nie wpływa na t_{max} metforminy. Może dochodzić do zmniejszenia klirensu topiramatu w osoczu po podaniu doustnym, gdy podaje się go jednocześnie z metforminą. Nie jest znany zakres zmian klirensu.

Nie ustalono w pełni znaczenia klinicznego wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu i odwrotnie. Podczas dodawania lub odstawiania topiramatu u pacjentów leczonych metforminą należy szczególnie starannie prowadzić rutynowe kontrole cukrzycy.

Pioglitazon:

W badaniu kinetycznym podawanie topiramatu prowadziło do obniżenia stężenia osoczowego pioglitazonu i jego czynnych metabolitów. Nie ustalono znaczenia klinicznego tych obserwacji. W przypadku łączenia tych dwóch substancji, należy szczególnie starannie prowadzić rutynowe kontrole cukrzycy.

Glibenklamid:

Badania interakcji u pacjentów z cukrzycą z typu II otrzymujących glibenklamid (w dawce 5 mg/dobę) w monoterapii i w skojarzeniu z topiramatem (150 mg/dobę) wykazały obniżenie podczas jednoczesnego podawania topiramatu wskaźnika AUC_{24} glibenklamidu o 25%. Doszło również do obniżenia o odpowiednio 13% i 15% dostępności ogólnoustrojowej czynnych metabolitów: 4-trans-hydroksy-glibenklamidu (M1) i 3-cis-hydroksy-glibenklamidu (M2). Glibenklamid nie wpływał na farmakokinetykę topiramatu w stanie równowagi. Dodając topiramat pacjentom leczonym glibenklamidem lub dodając glibenklamid pacjentom leczonym topiramatem, należy ze szczególną uwagą przeprowadzać rutynowe monitorowanie kontroli występującej u nich cukrzycy.

Inne interakcje

Leki sprzyjające występowaniu kamicy nerkowej:

Stosowanie topiramatu jednocześnie z innymi lekami sprzyjającymi powstawaniu kamicy nerkowej może dodatkowo zwiększać ryzyko jej wystąpienia. Należy unikać jednoczesnego przyjmowania takich leków, w tym w szczególności acetazolamidu, triamterenu, zonisamidu i witaminy C (w dawkach >2 g/dobę).

Kwas walproinowy:

Jednoczesne podawanie topiramatu i kwasu walproinowego wiązało się z hiperamonemią z encefalopatią (lub bez encefalopatii) u pacjentów, którzy jeden z tych leków podawany w monoterapii tolerowali. W większości przypadków objawy podmiotowe i przedmiotowe ustępowały po przerwaniu stosowania jednego z tych leków. To zdarzenie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznej. Nie wykazano związku między hiperamonemią a monoterapią topiramatem ani z jednoczesnym podawaniem innych leków przeciwpadaczkowych.

W badaniach klinicznych nie oceniano jednoczesnego przyjmowania inhibitorów anhidrazy węglanowej (np. sultiamu, zonisamidu) i topiramatu. Skojarzenie to może nasilać u niektórych pacjentów niekorzystne reakcje związane z zahamowaniem anhidrazy węglanowej.

Wyniki badań laboratoryjnych:

Dane z badań klinicznych wskazują na to, że przyjmowanie topiramatu wiązało się z przeciętnym zmniejszeniem stężenia dwuwęglanów w surowicy o 4 mmol/l (patrz punkt 4.4).

Ze względu na profil farmakokinetyczny topiramatu, interakcje farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi nie powinny mieć istotnego znaczenia. Jednak nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznych, np. z lekami o działaniu depresyjnym na OUN i z alkoholem.

Badania kinetyczne wskazują, że topiramat wpływa na flunaryzynę i diltiazem oraz na metabolity amitryptyliny, haloperydolu, diltiazemu i propranololu. Propranolol i diltiazem wywołują zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

U dzieci matek, które przyjmowały lek przeciwpadaczkowy podczas ciąży, stwierdza się 2-3 razy wyższe ryzyko wad wrodzonych w porównaniu do dzieci, których matki nie przyjmowały leków przeciwpadaczkowych w tym okresie. Wykazano teratogenność i embriotoksyczność topiramatu w badaniach na różnych gatunkach zwierząt (patrz punkt 5.3). Najczęściej obserwowane wady to rozszczepienie warg, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego i uszkodzenia cewy nerwowej. U ludzi topiramat przenika przez barierę łożyskową. W związku z tym zaleca się prenatalne badania diagnostyczne pozwalające wcześniej wykryć wady wrodzone (badania ultrasonograficzne).

Dopuszczalne jest stosowanie topiramatu podczas ciąży wyłącznie wtedy, gdy nie są dostępne żadne inne możliwości leczenia i jeżeli potencjalna korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem u dziecka.

Ponieważ jednoczesne stosowanie kilku leków przeciwpadaczkowych (politerapia) w trakcie ciąży jeszcze bardziej zwiększa ryzyko rozwoju wad wrodzonych u płodu, topiramat powinien być stosowany przez kobiety w ciąży w monoterapii i w najmniejszej skutecznej dawce.

Kobiety planujące ciążę lub te, które potencjalnie mogą być w ciąży, powinny otrzymać poradę specjalistyczną. Należy ponownie rozważyć konieczność leczenia przeciwpadaczkowego, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być informowane o konieczności planowania i monitorowania ewentualnej ciąży. Jeśli zajdą w ciążę w trakcie leczenia topiramatem lub jeżeli leczenie topiramatem stanie się konieczne w trakcie ciąży, należy starannie ocenić niezbędność wyeliminowania drgawek wobec ryzyka, jakie niesie to leczenie dla płodu.

W żadnych okolicznościach nie należy przerywać leczenia topiramatem bez starannego rozważenia stosunku ryzyka do korzyści przez lekarza, ponieważ niekontrolowane drgawki mogą mieć poważne następstwa u matki i płodu.

U noworodków urodzonych przez matki stosujące topiramat w trakcie ciąży, niekiedy w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, obserwowano bardzo rzadkie przypadki spodziectwa. Nie ustalono związku przyczynowego z podawaniem topiramatu.

Laktacja:

Topiramat przenika do mleka matki i nie można wykluczyć wystąpienia niekorzystnych reakcji u niemowlęcia karmionego piersią, dlatego produktu Topigen nie należy stosować w trakcie laktacji. Należy przerwać karmienie piersią w przypadku bezwzględnej konieczności zastosowania leczenia produktem Topigen.

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

Topiramat ma duży wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Topiramat działa na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i może powodować zawroty głowy, senność i podobne objawy, zwłaszcza na początku leczenia, nawet w przypadku stosowania go zgodnie z zaleceniami. Może to niekorzystnie wpłynąć na zdolność do prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn, szczególnie w sytuacji przyjęcia leku jednocześnie z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Przemijające działania niepożądane związane z wpływem leku na ośrodkowy układ nerwowy mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia i w fazie stopniowych zmian dawkowania. Zwiększanie dawek o mniejsze ilości leku lub stosowanie dłuższych przerw między zmianami dawkowania mogą prowadzić do zmniejszenia lub ustąpienia objawów związanych z wpływem leku na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak zmęczenie, zaburzenia mowy/ problemy z mówieniem lub spowolnienie psychoruchowe.

Badania kliniczne

Większość najczęściej stwierdzanych zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych wykazywała nasilenie łagodne lub umiarkowane i zależność od dawki leku.

Zdarzenia niepożądane zależne od dawki rozpoczynały się w ogół w fazie stopniowego zwiększania dawkowania i często utrzymywały się w fazie leczenia podtrzymującego, nieczęsto jednak ujawniały się dopiero w fazie leczenia podtrzymującego.

Szybsze tempo zwiększania dawkowania i większe dawki początkowe wiązały się z częstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do przerwania leczenia.

Dorośli

Bardzo często ($\geq 1/10$):

Zmęczenie, zawroty głowy, ataksja, zaburzenia mowy/ problemy z mówieniem, parestezje, oczopląs, senność, nerwowość, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia pamięci, splątanie, jadłowstręt, lęk, trudności z koncentracją/skupieniem uwagi, depresja, nudności, zmniejszenie masy ciała, ból głowy, podwójne widzenie i inne zaburzenia widzenia.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Psychozy, objawy psychotyczne i zachowania agresywne, zaburzenia smaku, pobudzenie ruchowe lub psychiczne, zaburzenia poznawcze, zmiany nastroju, labilność emocjonalna, problemy z koordynacją, nieprawidłowy chód, apatia, dolegliwości brzuszne, osłabienie, zaburzenia nastroju, leukopenia, kamica nerkowa, drżenia mięśniowe.

W badaniach klinicznych rzadko obserwowano myśli i próby samobójcze i bardzo rzadko występowały samobójstwa.

Bardzo rzadko donoszono o incydentach zakrzepowo-zatorowych (w pojedynczych przypadkach). Nie potwierdzono ich związku przyczynowego ze stosowaniem topiramatu.

Dzieci w wieku 2 i więcej lat

Poza wymienionymi powyżej działaniami niepożądanymi, u dzieci w wieku 2 i więcej lat obserwowano w badaniach klinicznych następujące działania niepożądane: hiperkinezy, omamy, nieprawidłowe zachowanie, zwiększone wydzielanie śliny.

Doświadczenia porejestracyjne

Podane poniżej częstości odnoszą się do spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych (dotyczą szacunkowej ekspozycji w odniesieniu do osobolat leczenia) i nie stanowią dokładniejszych oszacowań niż uzyskane na podstawie badań klinicznych i eksperymentalnych.

Otrzymano zgłoszenia przypadków zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych u pacjentów przyjmujących topiramat z innymi lekami i bez. Uzyskano pojedyncze doniesienia o zapaleniu wątroby i jej niewydolności u pacjentów stosujących wiele różnych leków podczas leczenia topiramatem.

Istnieją również pojedyncze zgłoszenia pęcherzowych odczynów na skórze i błonach śluzowych (w tym rumienia wielopostaciowego, pęcherzycy, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórkowej). Większość z tych zdarzeń wystąpiła u pacjentów przyjmujących inne leki, które również wiązano z pęcherzowymi odczynami na skórze i błonach śluzowych.

Rzadko podczas stosowania topiramatu stwierdzano zmniejszenie wydzielania potu, głównie u dzieci.

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

Jadłowstręt, depresja^{*1}, pobudzenie psychiczne/ruchowe, senność, parestezje, drgawki, ból głowy, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, nudności, łysienie, kamica nerkowa^{*1}, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$):

Leukopenia i neutropenia, małopłytkowość, kwasica metaboliczna*, zmniejszone łaknienie, hiperamonemia**, bezsenność, stan splątania, zaburzenia psychiczne, agresja, omamy, myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwo*, zaburzenia języka, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, niepamięć, zaburzenia pamięci, drgawki (zespół odstawienia)*, krótkowzroczność, jaskra wąskiego kąta*, ból oczu, biegunka, bóle brzucha, wymioty, osutki skórne, gorączka, złe samopoczucie, osłabienie.

* (patrz punkt 4.4)

** (patrz punkt 4.5)

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Donoszono o przypadkach przedawkowania topiramatu. Do stwierdzonych objawów należały: bóle głowy, drgawki, senność, zaburzenia mowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia myślenia, letarg, zaburzenia koordynacji, stupor, niedociśnienie tętnicze, bóle brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresja. W większości przypadków nie stwierdzono ciężkich konsekwencji klinicznych tych objawów, jednak obserwowano zgony po równoczesnym przedawkowaniu kilku leków, w tym topiramatu.

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

Pacjenta, który przyjął dawkę topiramatu oszacowaną na 96-110 g, przyjęto do szpitala w stanie śpiączki trwającej 20-24 godziny. Chory powrócił do zdrowia po 3-4 dniach.

Leczenie:

W przypadku ostrego przedawkowania topiramatu, jeżeli lek przyjęto niedawno, należy natychmiast opróżnić żołądek przez płukanie lub wywołanie wymiotów. W badaniach *in vitro* wykazano, że topiramat jest adsorbowany przez aktywowany węgiel drzewny. Należy zastosować ogólne leczenie wspomagające i środki ostrożności. Wykazano, że hemodializa jest bardzo skutecznym sposobem usuwania topiramatu z krwi. Pacjent powinien być dobrze nawadniany.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwpadaczkowe
Kod ATC: N03A X11

Topiramat, monosacharyd z podstawnikiem amidosulfonianowym, jest substancją o działaniu przeciwpadaczkowym. Do tego działania przyczyniają się wymienione poniżej właściwości leku:

- Topiramat zmniejsza częstotliwość potencjałów czynnościowych powstających przy depolaryzacji neuronów, co wskazuje na zależną od stanu blokadę zależnych od napięcia kanałów sodowych.
- Topiramat wykazuje słabe działanie antagonistyczne w stosunku do działania pobudzającego wywieranego przez podtyp kainowy/AMPA receptorów glutaminianowych.
- Topiramat w znacznym stopniu nasila działanie GABA na niektóre rodzaje receptorów GABA_A.

- Topiramat wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w próbie wywoływania drgawek przez elektrowstrząsy (w próbie drgawek po maksymalnych elektrowstrząsach (MES)) u szczurów i myszy. Topiramat wykazuje niewielką skuteczność blokującą napady kloniczne indukowane przez antagonistę receptora GABA_A, pentylentetrazol. Topiramat wykazuje również skuteczność w badaniach na modelach padaczki u gryzoni, co dotyczy napadów tonicznych i napadów przypominających napady nieświadomości u szczurów z samoistną padaczką (SER) oraz napadów tonicznych i klonicznych indukowanych u szczurów przez stymulację ciał migdałowatych lub ogólne niedokrwienie.
- Topiramat wywiera działanie modulujące na kanały wapniowe aktywowane wysokim napięciem.
- Ponadto topiramat hamuje niektóre izoenzymy anhidrazy węglanowej. Zahamowanie to jest jednak dużo słabsze niż powodowane przez acetazolamid, znany inhibitor anhidrazy węglanowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Topiramat szybko się wchłania. Po doustnym podaniu dawki 400 mg osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 2 godzin. Lek wykazuje liniową farmakokinetykę, z proporcjonalnym do dawki zwiększaniem się jego stężenia w osoczu w badanym zakresie dawkowania (200-800 mg/dobę). Po podaniu dawki pojedynczej lub powtarzanych dawek średni okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi 21 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek topiramat osiąga stan równowagi stężenia w osoczu po upływie około 4 dni. W zakresie stężenia od 1 do 250 µg/ml 13-17% topiramatu występuje w postaci związanej z białkami osocza ludzkiego.

Dostępność biologiczna:

Względna dostępność biologiczna topiramatu w postaci tabletek wynosi około 80% w porównaniu do roztworu. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną topiramatu. Porównanie parametrów farmakokinetycznych nie wskazuje na jakiegokolwiek istotne różnice między kapsułkami a tabletkami. Obie postacie farmaceutyczne są równoważne biologicznie.

Metabolizm i eliminacja:

Topiramat nie jest intensywnie metabolizowany i jest przede wszystkim wydalany w postaci niezmienionej przez nerki (w około 70% podanej dawki). U ludzi zidentyfikowano sześć metabolitów leku, przy czym żaden z nich nie występował w ilości odpowiadającej więcej niż 5% podanej dawki. Metabolity powstają w wyniku hydroksylacji, hydrolizy i glukuronidacji. Istnieją dane wskazujące na wchłanianie zwrotne topiramatu w kanalikach nerkowych. U szczurów podawanie probenecydu jednocześnie z topiramatem w celu zahamowania wchłaniania zwrotnego w kanalikach nerkowych prowadziło do istotnego zmniejszenia klirensu nerkowego topiramatu. Nie badano tej interakcji u ludzi. Ogółem wielkość klirensu osoczkowego po doustnym podaniu leku wynosi u ludzi około 20-30 ml/min.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci:

Wartości klirensu skorygowane pod względem masy ciała są większe u dzieci niż u dorosłych. Okres półtrwania leku wynosi około 7 godzin u dzieci w wieku 2 lat i około 15 godzin u dzieci w wieku od 4 do 17 lat. Wartości stężenia w surowicy są około 33% niższe niż u dorosłych (biorąc pod uwagę dawki skorygowane pod względem masy ciała). Podanie substancji indukujących enzymy, takich jak karbamazepina i fenytoina, jeszcze bardziej skraca okres półtrwania leku w fazie eliminacji, ze zwiększeniem frakcji zmetabolizowanej.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek:

Klirens topiramatu był zredukowany u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-69 ml/min/1,73 m²) o 42% i u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m²) o 54% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >70 ml/min/1,73 m²). Ponieważ uważa się, że topiramatu ulega znacznemu wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych, nie jest pewne, czy wyniki te dotyczą wszystkich rodzajów zaburzeń czynności nerek. Być może niektóre rodzaje chorób nerek inaczej wpływają na wskaźnik przesączania kłębuszkowego i wchłanianie zwrotne w kanalikach, co może prowadzić do zmian klirensu topiramatu niezależnych od zmian klirensu kreatyniny. Zasadniczo jednak zaleca się stosowanie połowy zwykłej dawki u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.

Hemodializa:

Topiramatu zostaje usunięty z organizmu podczas hemodializy. Gdy stosowano wysoce wydajne układy dializacyjne (procedura przepływu przeciwprowodowego pojedynczego przejścia), klirens dializacyjny topiramatu wynosił 120 ml/min przy przepływie krwi przez dializator wynoszącym 400 ml/min. Dzięki wysokiej wartości klirensu (w porównaniu do klirensu po podaniu doustnym wynoszącego 20-30 ml/min u zdrowych dorosłych) dochodzi do usunięcia istotnej klinicznie ilości topiramatu z organizmu w trakcie sesji dializacyjnej. Mogą być konieczne korekty dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby:

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby może dochodzić do zmniejszenia klirensu topiramatu; podstawowy mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra:

Po podaniu doustnym wskaźnik LD₅₀ przekraczał 2300 mg/kg masy ciała/dobę u myszy i szczurów i 400 mg/kg masy ciała/dobę u psów.

W badaniu toksyczności pojedynczej dawki u zwierząt objawy kliniczne toksyczności ostrej były związane przede wszystkim z OUN i obejmowały ataksję, obniżenie aktywności motorycznej, drżenia i drgawki kloniczne.

Toksyczność przewlekła:

W badaniach toksyczności przewlekłej topiramatu na myszach i szczurach stwierdzano rozrost komórek nabłonka żołądka, redukcję komórek okładzinowych i zwiększenie stężenia gastryny w surowicy. Działania te były odwracalne po przerwaniu leczenia. Obserwowano również alkalinizację moczu, mineralizację nabłonka układu moczowego i tworzenie się kamieni oraz nieodwracalny rozrost komórek nabłonka pęcherza moczowego i miedniczek nerkowych. Nie obserwowano jednak progresji zmian do nowotworu. Zjawiska te nie występowały u psów. Przypisuje się je zahamowaniu przez topiramatu anhidrazy węglanowej, co wydaje się większe u szczurów niż u ludzi (według badań farmakologicznych).

Zwiększenie masy wątroby (psy, szczury, myszy) oraz przerost środkowych części zrazików i ogniska eozynofilowe (szczury, myszy) można wyjaśnić indukcją enzymatyczną po wysokich dawkach topiramatu.

Do innych działań związanych z zahamowaniem aktywności anhidrazy węglanowej należały: obniżenie hematokrytu, stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów (szczury, psy) prawdopodobnie z powodu hemodylucji; zwiększenie wchłaniania wody, zwiększenie diurezy, zmiany wydalania jonów (Na⁺, K⁺, Cl⁻) z moczem (szczury), zwiększenie wartości stężenia chlorków i zmniejszenie wartości stężenia potasu w surowicy (psy).

Potencjalne działanie rakotwórcze:

W badaniach na szczurach nie stwierdzano zwiększenia częstości występowania nowotworów po podawaniu topiramatu w maksymalnej dawce 120 mg/kg/dobę przez 24 miesiące. U myszy stwierdzano natomiast zwiększenie liczby nowotworów pęcherza moczowego, zwłaszcza w grupie otrzymującej najwyższą dawkę (300 mg/kg). Ponieważ nie obserwowano dotychczas występowania nowotworów pęcherza moczowego o tym typie histomorfologicznym u innych ssaków, w tym u ludzi, nie uważa się ich za istotne klinicznie.

Mutagenność:

Topiramat poddano wielu różnym badaniom *in vitro* i *in vivo*. Nie wykazały one, aby lek miał jakiegokolwiek właściwości mutagenne (wywoływanie mutacji genowych, aberracji chromosomalnych).

Toksyczny wpływ na rozród:

Topiramat wykazuje właściwości teratogenne i embriotoksyczne w badaniach na myszach, szczurach i królikach. Lek przenika u szczurów przez barierę łożyskową. Jego działania były podobne do obserwowanych po podawaniu innych inhibitorów anhidrazy węglanowej, które nie powodowały rozwoju wad wrodzonych u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano niekorzystnego wpływu topiramatu na płodność, zachowania godowe, ciążę lub wychowanie potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Krospowidon
Bezwodna krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Magnezu stearynian
Talk
Kwas stearynowy
Sodu laurylosiarczan

Topigen, 50 i 100 mg tabletki powlekane zawiera również tlenek żelaza żółty (E 172), natomiast Topigen, 200 mg tabletki powlekane zawiera również tlenek żelaza czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister: blistry z PVC/PE/PVDC/Aluminium lub blistry z Aluminium/Aluminium
Wielkości opakowań: 28, 30, 50, 56, lub 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biogened S.A.
ul. Pojezierska 99
91-342 Łódź
Polska

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

15155 - Topigen, 25 mg; 15157 - Topigen, 100 mg
15156 - Topigen, 50 mg; 15154 - Topigen, 200 mg

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

17.02.2009r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.02.2009r.