CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TopiLEK 25
Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg topiramatu (*Topiramatum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 17,8 mg laktozy/tabletkę powlekaną.

TopiLEK 50
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg topiramatu (*Topiramatum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 35,6 mg laktozy/tabletkę powlekaną.

TopiLEK 100
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg topiramatu (*Topiramatum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 71,1 mg laktozy/tabletkę powlekaną.

TopiLEK 200
Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg topiramatu (*Topiramatum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 142,2 mg laktozy/tabletkę powlekaną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

TopiLEK 25
Biała, okrągła, gładka po obu stronach tabletka powlekana.

TopiLEK 50
Żółta, okrągła, gładka po obu stronach tabletka powlekana.

TopiLEK 100
Biała, okrągła, gładka po obu stronach tabletka powlekana.

TopiLEK 200
Żółta, okrągła, gładka po obu stronach tabletka powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapia częściowych napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem (lub bez) oraz pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Leczenie wspomagające u dzieci w wieku 2 lat i starszych, młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowych z wtórnym uogólnieniem (lub bez) albo z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennoxa-Gastauta.

Stosowanie topiramatu jest wskazane w zapobieganiu migrenowym bólom głowy u dorosłych, po ostrożnym rozważeniu alternatywnych metod leczenia. Topiramat nie jest przeznaczony do stosowania doraźnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia ogólne
Leczenie należy rozpocząć od małej dawki, a następnie zwiększać ją stopniowo do dawki skutecznej. Dawkę i szybkość jej zwiększania należy dostosować do odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Topiramat jest dostępny w postaci tabletek powlekanych i kapsułek twardych. Tabletek powlekanych nie należy dzielić. Kapsułki twarde są przeznaczone dla pacjentów, którzy nie mogą połykać tabletek, np. dla dzieci i osób w podeszłym wieku.

Dla optymalizacji leczenia topiramatem nie jest konieczne oznaczanie jego stężenia w osoczu . W rzadkich przypadkach dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może wymagać dostosowania dawki fenytoiny w celu uzyskania optymalnego wyniku leczenia. Jeśli topiramat stosowany jest jako lek uzupełniający, dodanie lub odstawienie fenytoiny i karbamazepiny może wymagać dostosowania dawki topiramatu.

TopiLEK może być podawany niezależnie od posiłków.

U pacjentów z napadami drgawkowymi lub padaczką w wywiadzie albo bez takiego wywiadu leki przeciwpadaczkowe, w tym topiramat, należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia bądź zwiększenia częstości napadów drgawkowych. W badaniach klinicznych dawki dobowe były zmniejszane w odstępach tygodniowych o 50 do 100 mg u osób dorosłych z padaczką i o 25 do 50 mg u dorosłych otrzymujących topiramat w dawkach do 100 mg/dobę w zapobieganiu migrenie. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci topiramat odstawiano stopniowo przez 2 do 8 tygodni.

Monoterapia padaczki

Zalecenia ogólne
Jeśli odstawiane są jednocześnie stosowane leki przeciwpadaczkowe w celu zastosowania topiramatu w monoterapii, należy brać pod uwagę możliwy wpływ na skuteczność kontroli napadów. Jeśli bezpieczeństwo pacjenta nie wymaga szybkiego przerwania poprzednio stosowanego leczenia przeciwdrgawkowego, dotychczas stosowane leki przeciwpadaczkowe należy odstawiać stopniowo przez zmniejszanie ich dawki o jedną trzecią co drugi tydzień.

Po odstawieniu leków indukujących enzymy zwiększy się stężenie topiramatu w osoczu. W klinicznie uzasadnionych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki produktu TopiLEK.

Dorośli
Dawkę należy ustalać i zwiększać w oparciu o uzyskaną odpowiedź kliniczną. Ustalanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej wieczorem przez jeden tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać co 1 do 2 tygodni o 25 lub 50 mg na dobę i podawać w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli pacjent źle toleruje taki schemat stopniowego zwiększania dawki, można zmniejszyć jej przyrosty lub wydłużyć odstępy między kolejnymi przyrostami dawki.

Zalecana początkowa dawka docelowa topiramatu stosowanego w monoterapii u dorosłych wynosi 100 mg do 200 mg na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 500 mg w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z opornymi na leczenie

postaciami padaczki tolerowali topiramat stosowany w monoterapii w dawkach do 1000 mg/dobę. Te zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do wszystkich dorosłych pacjentów, w tym również osób w podeszłym wieku bez współistniejących chorób nerek.

Dzieci (w wieku powyżej 6 lat) i młodzież
Dawkę dla dzieci oraz jej zwiększanie należy prowadzić w oparciu o uzyskaną odpowiedź kliniczną. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od dawki od 0,5 do 1 mg/kg mc. podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać co 1 lub 2 tygodnie o 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli dziecko źle toleruje taki schemat stopniowego zwiększania dawki, można zmniejszyć jej przyrosty lub wydłużyć odstępy między kolejnymi przyrostami dawki.

Zalecana docelowa dawka początkowa w monoterapii topiramatem u dzieci w wieku powyżej 6 lat wynosi 100 mg/dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie (tj. około 2,0 mg/kg mc./dobę dla dzieci w wieku od 6 do 16 lat).

Leczenie wspomagające padaczki (częściowe napady padaczkowe z wtórnym uogólnieniem (lub bez), pierwotnie uogólnione napady padaczkowe toniczno-kloniczne lub napady padaczkowe w przebiegu zespołu Lennoxa-Gastauta)

Dorośli
Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg do 50 mg na noc przez jeden tydzień. Opisywano stosowanie mniejszych dawek początkowych, ale nie przeprowadzono systematycznych badań z użyciem tego schematu terapeutycznego. Następnie dawkę dobową należy zwiększać o 25 do 50 mg w odstępach 1 do 2 tygodni i podawać w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów dobrą kontrolę napadów uzyskuje się podając jedną dawkę dobową.

W badaniach klinicznych w leczeniu wspomagającym dawka 200 mg na dobę była najmniejszą dawką skuteczną. Zwykła dawka dobowa wynosi 200 mg do 400 mg w dwóch dawkach podzielonych.

Te zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do wszystkich dorosłych pacjentów, w tym również osób w podeszłym wieku bez współistniejących chorób nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci (w wieku co najmniej 2 lat) i młodzież
Zalecana całkowita dawka dobowa topiramatu w leczeniu wspomagającym wynosi w przybliżeniu 5 do 9 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg (lub mniej, w zakresie od 1 do 3 mg/kg mc./dobę) podawanych na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać w odstępach 1 do 2 tygodni o 1 do 3 mg/kg mc./dobę, aby uzyskać optymalną odpowiedź kliniczną na leczenie.

Badane dawki dobowe do 30 mg/kg mc./dobę były na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów.

Migrena

Dorośli
Zalecana całkowita dawka dobowa topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Ustalanie dawki należy rozpocząć od 25 mg podawanych na noc przez jeden tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać co tydzień o 25 mg/dobę. Jeżeli pacjent nie toleruje zwiększania dawki według tego schematu, można wydłużyć odstępy między kolejnymi przyrostami dawki.

U niektórych pacjentów korzystne jest podanie całkowitej dawki dobowej 50 mg. Pacjenci otrzymywali produkt w całkowitej dawce dobowej do 200 mg. U niektórych pacjentów dawka taka może mieć korzystne działanie, jednak zaleca się ostrożność ze względu na zwiększenie częstości działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak wystarczających danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, nie zaleca się stosowania topiramatu w leczeniu lub zapobieganiu migrenie u dzieci.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania topiramatu w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤70 ml/min) topiramat należy stosować ostrożnie ze względu na zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy topiramatu. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek czas do uzyskania stężenia w stanie stacjonarnym po każdej zmianie dawki może być dłuższy.
Zaleca się stosowanie połowy zwykle podawanej dawki początkowej i podtrzymującej (patrz punkt 5.2).

Topiramat jest usuwany z osocza metodą hemodializy, dlatego pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek należy podać w dniu dializy uzupełniającą dawkę produktu TopiLEK równą około połowy całkowitej dawki dobowej. Tę dodatkową dawkę należy podawać w dawkach podzielonych: na początku hemodializy i po jej zakończeniu. Wielkość dawki dodatkowej może się różnić w zależności od rodzaju dializy i stosowanej aparatury (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zmniejszony jego klirens.

Pacjenci w podeszłym wieku
Zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczna.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zapobieganie migrenie u kobiet w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W sytuacjach, gdy ze względów medycznych konieczne jest szybkie odstawienie topiramatu, zaleca się właściwą obserwację pacjentów (patrz punkt 4.2).

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, u niektórych pacjentów podanie topiramatu może zwiększyć częstość napadów drgawkowych lub wywołać nowe rodzaje napadów. Zjawisko to może być skutkiem przedawkowania, zmniejszenia stężenia w osoczu innych jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, postępu choroby lub wystąpienia efektu paradoksalnego.

Podczas stosowania topiramatu bardzo ważne jest właściwe nawodnienie pacjenta. Nawodnienie może zmniejszyć ryzyko kamicy nerkowej (patrz niżej). Ponadto właściwe nawodnienie przed i w trakcie wysiłku fizycznego lub ekspozycja na wysokie temperatury otoczenia może zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych związanych z przegrzaniem organizmu (patrz punkt 4.8).

Zmniejszenie pocenia się

Podczas stosowania topiramatu notowano przypadki zmniejszonego pocenia się. Zmniejszenie wydzielania potu i hipertermia (zwiększenie ciepłoty ciała) może wystąpić szczególnie u małych dzieci narażonych na wysoką temperaturę otoczenia.

Zaburzenia nastroju/depresja

Podczas leczenia topiramatem obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń nastroju i depresji.

Samobójstwo/myśli samobójcze

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka podczas stosowania topiramatu.
W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą zachowania samobójcze (myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwo) występowały u pacjentów leczonych topiramatem z częstością 0,5% (u 46 z 8652 leczonych pacjentów), czyli blisko trzykrotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo (0,2%; u 8 z 4045 pacjentów).

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

Kamica nerkowa

U niektórych pacjentów, zwłaszcza ze skłonnością do kamicy nerkowej, istnieje zwiększone ryzyko tworzenia kamieni nerkowych oraz związanych z tym objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak kolka nerkowa, ból nerek lub ból w boku. Do czynników ryzyka dla kamicy nerkowej należy występowanie kamieni w przeszłości, kamica nerkowa w wywiadzie rodzinnym oraz hiperkalciuria. Żaden z tych czynników ryzyka nie pozwala na wiarygodne prognozowanie powstawania kamieni nerkowych podczas leczenia topiramatem. Dodatkowym czynnikiem ryzyka może być przyjmowanie przez pacjenta innych leków związanych z powstawaniem kamieni nerkowych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤70 ml/min) topiramat należy stosować ostrożnie ze względu na jego zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy. Dokładne zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz „*Zaburzenia czynności nerek*” w punkcie 4.2.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby topiramat należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość jego zmniejszonego klirensu.

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem

U pacjentów otrzymujących topiramat opisywano zespół, na który składała się ostra krótkowzroczność z wtórną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawami są m.in. nagłe pogorszenie ostrości wzroku i (lub) ból gałki ocznej. W badaniu okulistycznym stwierdza się krótkowzroczność, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie) i zwiększenie ciśnienia śródgałkowego. Rozszerzenie źrenicy może występować lub nie. Zespołowi temu może towarzyszyć wysięk nadrzęskowy, powodujący przesunięcie do przodu soczewki i tęczówki, z wtórną jaskrą z zamkniętym kątem. Objawy występują zwykle w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry z wąskim kątem przesączania, która rzadko występuje przed 40 rokiem życia, jaskrę wtórną z zamkniętym kątem, związaną ze stosowaniem topiramatu, obserwowano zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Leczenie polega na odstawieniu topiramatu tak szybko, jak to jest możliwe w ocenie lekarza oraz na zastosowaniu odpowiednich

środków w celu zmniejszenia ciśnienia śródgałkowego. Działania te zwykle prowadzą do zmniejszenia tego ciśnienia.

Nieleczone podwyższone ciśnienie śródgałkowe, niezależnie od przyczyny, może prowadzić do poważnych następstw, w tym do trwałej utraty wzroku.

Należy ustalić, czy pacjenci z przebytymi zaburzeniami oka powinni być leczeni topiramatem.

Kwasica metaboliczna

Z leczeniem topiramatem wiąże się występowanie hiperchloremicznej kwasicy metabolicznej z prawidłową luką anionową (zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych przy braku zasadowicy oddechowej). Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy jest spowodowane hamującym działaniem topiramatu na nerkową anhydrazę węglanową i występuje na ogół we wczesnej fazie leczenia, choć może pojawić się w dowolnym jego momencie. Zjawisko to ma zwykle nasilenie lekkie do umiarkowanego (średnie zmniejszenie o 4 mmol/l po podaniu dawek 100 mg/dobę lub większych u dorosłych i około 6 mg/kg mc./dobę u dzieci). Stężenie wodorowęglanów rzadko zmniejszało się do wartości poniżej 10 mmol/l. Stany lub metody leczenia, które sprzyjają występowaniu kwasicy (takie jak choroba nerek, ciężkie zaburzenia oddechowe, stan padaczkowy, biegunka, operacje, dieta ketogenna lub niektóre leki) mogą potęgować działanie topiramatu polegające na zmniejszeniu stężenia wodorowęglanów.

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

U dzieci przewlekła kwasica metaboliczna może zmniejszać tempo wzrostu. Nie badano systematycznie wpływu topiramatu na następstwa dotyczące układu kostnego u dzieci lub dorosłych.

Zależnie od istniejących u pacjenta stanów chorobowych, podczas leczenia topiramatem zaleca się odpowiednią ocenę stanu pacjenta, w tym pomiar stężenia wodorowęglanów w surowicy. Oznaczenie stężenia wodorowęglanów w surowicy zalecane jest w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na kwasicę metaboliczną (tj. oddech Kussmaula, duszność, jadłowstręt, nudności, wymioty, uczucie nadmiernego zmęczenia, tachykardia lub zaburzenia rytmu serca). W razie wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej należy rozważyć zmniejszenie dawki topiramatu lub jego odstawienie (przez stopniowe zmniejszanie dawki).

Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których stwierdzone jednostki chorobowe lub stosowane leczenie stanowią czynnik ryzyka dla kwasicy metabolicznej.

Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia poznawcze w przebiegu padaczki mają charakter wieloczynnikowy i mogą być spowodowane chorobą podstawową, padaczką lub stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym. W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o zaburzeniach funkcji poznawczych u dorosłych leczonych topiramatem, wymagające zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Jednak dane z badań stanu poznawczego u dzieci leczonych topiramatem są niewystarczające. Wpływ topiramatu na funkcje poznawcze u dzieci wymaga nadal wyjaśnienia.

Uzupełnianie substancji odżywczych

U niektórych pacjentów podczas leczenia topiramatem może nastąpić zmniejszenie masy ciała. Zaleca się kontrolowanie masy ciała u pacjentów przyjmujących topiramat. U pacjentów, u których podczas leczenia nastąpiło zmniejszenie masy ciała, należy rozważyć wdrożenie uzupełniającego odżywiania.

Laktoza

Tabletki TopiLEK zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramatu na inne leki przeciwpadaczkowe

Dołączenie topiramatu do innych leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego, fenobarbitalu, prymidonu) nie wpływa na stężenia tych leków w osoczu w stanie stacjonarnym. Wyjątek stanowią pacjenci, u których leczenie topiramatem i fenytoiną może powodować zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Prawdopodobną przyczyną tego może być zahamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19. Z tego względu u każdego pacjenta leczonego fenytoiną, u którego wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe toksycznego działania leku, należy kontrolować stężenia fenytoiny w osoczu.

Badanie interakcji farmakokinetycznej u pacjentów z padaczką wykazały, że dodanie topiramatu w dawkach dobowych od 100 mg do 400 mg do leczenia lamotryginą nie wpływa na stężenie lamotryginy w osoczu w stanie stacjonarnym. Ponadto nie stwierdzono zmian stężenia topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu podczas lub po odstawieniu lamotryginy (średnia dawka 327 mg/dobę).

Topiramat hamuje aktywność enzymu CYP2C19, może więc zakłócać metabolizm innych leków metabolizowanych przez ten enzym (np. diazepamu, imipraminy, moklobemidu, proguanilu, omeprazolu).

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramat

Fenytoina i karbamazepina zmniejszają stężenie topiramatu w osoczu. Dołączenie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny podczas leczenia topiramatem może wymagać zmiany dawki topiramatu. Dawkę należy dostosować w zależności od efektu klinicznego. Dołączenie lub odstawienie kwasu walproinowego nie powoduje klinicznie istotnych zmian stężenia topiramatu w osoczu, dlatego zmiana dawki topiramatu nie jest konieczna. Podsumowanie wyników tych interakcji przedstawiono niżej:

Lek przeciwpadaczkowy stosowany razem z topiramatem	Stężenie leku przeciwpadaczkowego w osoczu	Stężenie topiramatu
Fenytoina	↔**	↓
Karbamazepina	↔	↓
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NB
Prymidon	↔	NB
↔ = brak wpływu (zmiana ≤15%) ** = zwiększenie stężenia w osoczu u pojedynczych pacjentów ↓ = zmniejszenie stężenia w osoczu NB = nie badano		

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna
Wartość AUC po podaniu pojedynczej dawki digoksyny zmniejszała się o 12% na skutek jednoczesnego podawania topiramatu. Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Jeśli

topiramat jest dodawany lub odstawiany u pacjentów leczonych digoksyną, należy starannie kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

Leki o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy
Jednoczesne stosowanie topiramatu i alkoholu lub leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy nie było przedmiotem badań klinicznych. Zaleca się, aby nie stosować topiramatu jednocześnie z alkoholem lub lekami hamującymi czynność OUN.

Ziele dziurawca (Hypericum perforatum)
Jednoczesne stosowanie topiramatu i preparatów ziela dziurawca może wywołać ryzyko zmniejszenia stężenia topiramatu w osoczu i w konsekwencji jego skuteczności. Nie przeprowadzono badań oceniających możliwość takiej interakcji.

Doustne środki antykoncepcyjne
W farmakokinetycznym badaniu interakcji u zdrowych ochotniczek topiramat stosowany w monoterapii w dawkach od 50 do 200 mg/dobę nie wpływał znacząco statystycznie na średnią ekspozycję (AUC) na złożony doustny środek antykoncepcyjny (zawierający 1 mg noretysteronu i 35 µg etynyloestradiolu) ani na żadną jego składową. Jednak w innym badaniu podanie topiramatu w dawkach 200, 400 i 800 mg na dobę w leczeniu wspomagającym u pacjentek przyjmujących kwas walproinowy, zmniejszało ekspozycję na etynyloestradiol odpowiednio o 18%, 21% i 30%.
W żadnym z tych dwóch badań topiramat (podawany w dawkach dobowych od 50 mg do 200 mg zdrowym ochotniczkom i od 200 mg do 800 mg pacjentkom z padaczką) nie wpływał znacząco na ekspozycję na noretysteron. Wprawdzie stwierdzono zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na etynyloestradiol u pacjentek z padaczką po podaniu dawek od 200 mg do 800 mg/dobę, ale nie wykazano istotnych zmian zależnych od dawki u zdrowych ochotniczek po zastosowaniu topiramatu w dawkach od 50 mg do 200 mg/dobę. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.
U pacjentek przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne w skojarzeniu z topiramatem należy brać pod uwagę ryzyko zmniejszenia skuteczności działania antykoncepcyjnego i większej częstości krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentkom stosującym środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny należy zalecić zgłaszanie lekarzowi prowadzącemu jakichkolwiek zaburzeń miesiączkowania. Skuteczność antykoncepcji może być zmniejszona nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe.

Lit
U zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie układowej ekspozycji (zmniejszenie wartości AUC o 18%) na lit podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w dawce 200 mg/dobę.
U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym leczenie topiramatem w dawce 200 mg/dobę nie zmieniało farmakokinetyki litu; obserwowano jednak zwiększenie układowej ekspozycji (zmniejszenie wartości AUC o 26%) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg/dobę. W razie jednoczesnego stosowania z topiramatem należy monitorować stężenie litu we krwi.

Rysperydon
Badania interakcji leków z zastosowaniem pojedynczej dawki u zdrowych ochotników i dawek wielokrotnych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym dały podobne wyniki. Podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w zwiększanych dawkach, wynoszących 100, 250 i 400 mg na dobę, stwierdzono zmniejszenie układowej ekspozycji (zmniejszenie wartości AUC w stanie stacjonarnym o 16% i 33%, odpowiednio po podaniu dawek 250 i 400 mg na dobę) na rysperydon (podawany w dawkach od 1 do 6 mg na dobę). Jednak różnice w wartości AUC dla całej cząsteczki aktywnej między leczeniem samym rysperydonem a leczeniem skojarzonym z topiramatem nie były istotne statystycznie. Obserwowano minimalne zmiany farmakokinetyki całej aktywnej frakcji (rysperydon plus 9-hydroksyrysperydon) i brak zmian farmakokinetyki samego 9-hydroksyrysperydonu. Nie stwierdzono istotnych zmian układowej ekspozycji na całą aktywną frakcję lub na topiramat. Po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem (1 do 6 mg/dobę) częściej zgłaszano działania niepożądane niż przed włączeniem topiramatu (250 do 400 mg/dobę), odpowiednio 90% i 54%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dodaniu topiramatu do rysperydonu były: senność (27% i 12%), zaburzenia czucia (22% i 0%) i nudności (18% i 9%).

Hydrochlorotiazyd (HCTZ)
W badaniu interakcji leków u zdrowych ochotników oceniano farmakokinetykę HCTZ w stanie stacjonarnym (w dawce 25 mg raz na dobę) i topiramatu (w dawce 96 mg co 12 godzin), gdy leki były podawane pojedynczo lub jednocześnie. Wyniki badania wskazują, że wartość C_{max} topiramatu zwiększała się o 27%, a wartość AUC o 29%, gdy do leczenia topiramatem dodano HCTZ. Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane. Dodanie HCTZ do leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu. Jednoczesne zastosowanie topiramatu nie zmienia znacząco farmakokinetyki HCTZ w stanie stacjonarnym. Wyniki klinicznych badań laboratoryjnych wskazują, że podanie topiramatu lub HCTZ powoduje zmniejszenie stężenia potasu w surowicy, a działanie to było większe po jednoczesnym zastosowaniu obu leków.

Metformina
W badaniu interakcji leków u zdrowych ochotników oceniano farmakokinetykę metforminy i topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu po zastosowaniu metforminy w monoterapii oraz po podaniu obu leków jednocześnie. Wyniki tego badania wskazują, że po jednoczesnym podaniu metforminy z topiramatem średnia wartość C_{max} metforminy zwiększała się o 18%, a średnia wartość AUC_{0-12h} o 25%, podczas gdy średnia wartość CL/F zmniejszała się o 20%. Topiramat nie wpływał na wartość t_{max} metforminy. Kliniczne znaczenie wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne. Wydaje się, że klirens osoczowy topiramatu po podaniu doustnym zmniejsza się po jednoczesnym podaniu metforminy, ale zakres tej zmiany nie jest znany. Znaczenie kliniczne wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu nie jest jasne.
Podczas dodawania lub odstawiania topiramatu u pacjentów leczonych metforminą należy zwrócić szczególną uwagę na rutynową kontrolę stanu cukrzycy.

Pioglitazon
W badaniu interakcji lekowej u zdrowych ochotników oceniano farmakokinetykę topiramatu i pioglitazonu w stanie stacjonarnym, gdy oba leki podawane były osobno i razem. Stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na pioglitazon ($AUC_{\tau,ss}$) o 15% bez zmiany wartości jego C_{max}. Zmiana ta nie miała istotności statystycznej. Ponadto stwierdzono zmniejszenie o 13% wartości $C_{max,ss}$ i o 16% wartości $AUC_{\tau,ss}$ aktywnego hydroksy-metabolitu pioglitazonu, a także zmniejszenie o 60% wartości $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ dla aktywnego keto-metabolitu pioglitazonu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Jeśli topiramat dodawany jest do leczenia pioglitazonem lub gdy pioglitazon jest dodawany lub odstawiany podczas leczenia topiramatem, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynową kontrolę stanu cukrzycy.

Gliburyd
W badaniu interakcji leków u pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano farmakokinetykę gliburydu w stanie stacjonarnym (5 mg/dobę) podawanego w monoterapii i jednocześnie z topiramatem (150 mg/dobę). Podczas podawania topiramatu stwierdzono zmniejszenie wartości AUC_{24} gliburydu o 25%. Układowa ekspozycja na aktywne metabolity, 4-trans-hydroksygliburyd (M1) i 3-cis-hydroksygliburyd (M2) również była zmniejszona, odpowiednio o 13% i 15%. Jednoczesne stosowanie gliburydu nie zmieniało farmakokinetyki topiramatu w stanie stacjonarnym.
Jeśli topiramat dodawany jest do terapii gliburydem lub gliburyd do leczenia topiramatem, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynową kontrolę wyrównania cukrzycy.

<u>Inne rodzaje interakcji</u>

Środki predysponujące do wystąpienia kamicy nerkowej
Topiramat stosowany jednocześnie z innymi środkami predysponującymi do rozwoju kamicy nerkowej może zwiększać ryzyko jej wystąpienia. Podczas stosowania topiramatu należy unikać stosowania takich środków, gdyż mogą one tworzyć fizjologiczne środowisko zwiększające ryzyko kamicy.

Kwas walproinowy
Jednoczesne stosowanie topiramatu i kwasu walproinowego powodowało hiperamonemię z encefalopatią lub bez encefalopatii u pacjentów, którzy tolerowali monoterapię każdym z leków. W większości przypadków wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych było przyczyną

przerwania stosowania jednego z leków. To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznych. Nie ustalono związku między zwiększeniem stężenia amoniaku we krwi a monoterapią topiramatem lub leczeniem skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Podczas jednoczesnego stosowania topiramatu i kwasu walproinowego notowano przypadki hipotermii definiowanej jako niezamierzone zmniejszenie ciepłoty ciała do wartości <35°C, zarówno z hiperamonemią, jak i bez hiperamonemii. U pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone hipotermia może wystąpić po rozpoczęciu stosowania topiramatu lub po zwiększeniu jego dawki dobowej.

Dodatkowe badania interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami

Przeprowadzono badania kliniczne w celu oceny możliwych interakcji farmakokinetycznych między topiramatem a innymi lekami. Niżej podsumowano zmiany wartości C_{max} i AUC wynikające z interakcji. W drugiej kolumnie (stężenie leku stosowanego razem z topiramatem) przedstawiono wpływ dodania topiramatu na stężenie leku wymienionego w kolumnie pierwszej. Kolumna trzecia (stężenie topiramatu) pokazuje, jak lek z kolumny pierwszej zmienia stężenie topiramatu.

Podsumowanie wyników dodatkowych klinicznych badań farmakokinetycznych interakcji lekowych		
Jednocześnie podawany lek	**Stężenie jednocześnie podawanego leku[a]**	**Stężenie topiramatu[a]**
Amitryptylina	↔ zwiększenie o 20% C_{max} i AUC dla metabolitu nortryptyliny	NB
Dihydroergotamina (po. i sc.)	↔	↔
Haloperydol	↔ zwiększenie o 31% AUC dla zredukowanego metabolitu haloperydolu	NB
Propranolol	↔ zwiększenie o 17% C_{max} dla 4-hydroksypropranololu (50 mg topiramatu co 12 h)	zwiększenie o 9% i 16% C_{max} oraz o 9% i 17% AUC (odpowiednio 40 mg i 80 mg propranololu co 12 h)
Sumatryptan (po. i sc.)	↔	NB
Pizotyfen	↔	↔
Diltiazem	zmniejszenie o 25% AUC dla diltiazemu i zmniejszenie o 18% AUC dla DEA; ↔ dla DEM*	zwiększenie o 20% AUC
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	zwiększenie o 16% AUC (50 mg topiramatu co 12 h)[b]	↔
[a] wartości % wyrażają zmiany średnich C_{max} lub AUC w odniesieniu do monoterapii ↔ = Brak wpływu (zmiana o ≤15%) na C_{max} i AUC dla związku macierzystego NB = Nie badano *DEA = deacetylodiltiazem, DEM = N-demetylodiltiazem [b] wartość AUC dla flunaryzyny zwiększyła się o 14% u osób poddanych monoterapii. Zwiększenie ekspozycji może być spowodowane kumulacją leku podczas uzyskiwania stanu stacjonarnego.		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Topiramat wykazywał działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików. U szczurów przenika przez barierę łożyskową.

Dane z rejestrów kobiet przyjmujących leki przeciwpadaczkowe w czasie ciąży, prowadzonych w Wielkiej Brytanii i w Ameryce Północnej (ang. North American Antiepileptic Drug - NAAED), wskazują na zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych u niemowląt narażonych na działanie topiramatu stosowanego w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży (np. wad twarzoczaszki, takich jak rozszczep wargi/podniebienia, spodziectwa i wad w obrębie różnych układów organizmu).

Dane z rejestru NAAED dotyczące stosowania topiramatu w monoterapii wykazały około 3-krotnie większą częstość dużych wad wrodzonych w porównaniu z odniesieniową grupą kobiet, nieprzyjmujących leków przeciwpadaczkowych. Ponadto u dzieci kobiet leczonych topiramatem częściej stwierdzano małą masę urodzeniową (<2500 gramów) niż w grupie odniesieniowej.

Dane z tych rejestrów oraz inne badania wskazują, że ryzyko działania teratogennego związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w leczeniu skojarzonym jest większe niż podczas monoterapii.

Zaleca się stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym skutecznych metod antykoncepcji i rozważenie innych opcji terapeutycznych.

Badania na zwierzętach wykazały, że topiramat przenika do mleka kobiecego. Przenikania topiramatu do mleka kobiecego nie oceniano w kontrolowanych badaniach. Ograniczona liczba danych sugeruje, że przenikanie to jest znaczące. Szereg leków przenika do mleka kobiecego, dlatego w oparciu o znaczenie leku dla matki trzeba podjąć decyzję, czy zawiesić karmienie piersią, czy przerwać (lub nie podejmować) leczenie topiramatem (patrz punkt 4.4).

Wskazanie: padaczka

Topiramat można przepisać kobiecie w ciąży po uprzednim przekazaniu pacjentce pełnej informacji o znanym ryzyku związanym z wpływem niekontrolowanych napadów padaczkowych na przebieg ciąży oraz o potencjalnym zagrożeniu dla płodu wynikającym ze stosowania produktu leczniczego.

Wskazanie: zapobieganie migrenie

Topiramat jest przeciwwskazany w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.5 „*Doustne środki antykoncepcyjne”*).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Topiramat ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Działa on na ośrodkowy układ nerwowy i może powodować senność, zawroty głowy lub inne podobne objawy. Może również powodować zaburzenia widzenia i (lub) niewyraźne widzenie. Takie działania niepożądane mogą stanowić potencjalne niebezpieczeństwo dla pacjenta prowadzącego pojazd lub obsługującego maszyny, zwłaszcza w okresie zanim pacjent pozna dostatecznie swoje reakcje na lek.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania topiramatu oceniano na podstawie danych z bazy badań klinicznych, obejmującej 4111 pacjentów (3182 leczonych topiramatem i 929 otrzymujących placebo), którzy uczestniczyli w 20 badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz 2847 pacjentów uczestniczących w 34 badaniach z otwartą próbą. Badania dotyczyły zastosowania topiramatu odpowiednio w leczeniu wspomagającym 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 w zapobieganiu migrenie. Nasilenie większości działań niepożądanych było lekkie do umiarkowanego. W tabeli 1 wymieniono działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu (oznaczone “*”) według częstości w badaniach klinicznych.

Częstości określono następująco:

bardzo często	(≥1/10)
często	(≥1/100 do <1/10)
niezbyt często	(≥1/1000 do <1/100)
rzadko	(≥1/10 000 do <1/1000)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość >5% i większa od obserwowanej w kontrolowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą dla topiramatu stosowanego w co najmniej jednym wskazaniu) należą: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, zwolnienie toku myślenia, depresja, zaburzenia ekspresji mowy, bezsenność, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, niedoczulica, letarg, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenie, podwójne widzenie, nieostre widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, drażliwość i zmniejszenie masy ciała.

Tabela 1. Działania niepożądane topiramatu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli*				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Leukopenia, małopłytkowość, limfadenopatia, eozynofilia	Neutropenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			Obrzęk alergiczny*, obrzęk spojówek*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, zmniejszony apetyt	Kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, nadmierne pragnienie	Kwasica hiperchloremiczna	
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Zwolnienie procesu myślowego, bezsenność, zaburzenie ekspresji mowy, niepokój, stan splątania, dezorientacja, agresja, zmiana nastroju, pobudzenie, zmienność nastroju, nastrój depresyjny, złość, nieprawidłowe zachowanie	Myśli samobójcze, próby samobójcze, omamy, zaburzenia psychotyczne, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, apatia, brak mowy spontanicznej, zaburzenia snu, chwiejność afektu, zmniejszenie popędu płciowego, niepokój ruchowy, płacz, zacinanie się w mowie, nastrój euforyczny, paranoja, perseweracja, napady lęku, płaczliwość, zaburzenia zdolności czytania, niemożność zaśnięcia, spłycenie uczuć,	Mania, zaburzenie lękowe z napadami lęku, uczucie rozpaczy*, hipomania	

			nieprawidłowe myślenie, utrata popędu płciowego, apatia, wybudzenia nocne, rozpraszanie się, wczesne budzenie się, reakcje paniki, podwyższony nastrój		
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, senność, zawroty głowy	Zaburzenia uwagi, osłabienie pamięci, niepamięć, zaburzenia poznawcze, upośledzenie umysłowe, zaburzenia funkcji psychomotorycznych, drgawki, zaburzenia koordynacji, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, dyzartria, drżenie zamiarowe, uspokojenie	Zaburzenia świadomości, drgawki grand mal, ubytek pola widzenia, zespół napadów częściowych, zaburzenia mowy, nadmierna aktywność psychoruchowa, omdlenie, zaburzenia czucia, nadmierne ślinienie, nadmierna senność, afazja, monotonna mowa, hipokineza, dyskineza, ortostatyczne zawroty głowy, zła jakość snu, odczucie pieczenia, utrata czucia, zaburzenia węchu, zespół móżdżkowy, dysestezja, upośledzenie smaku, stupor, niezdarność, aura migrenowa, brak smaku, dysgrafia, dysfazja, neuropatia obwodowa, stan przedomdleniowy, dystonia, mrowienie	Apraksja, zaburzenia dobowego rytmu snu, przeczulica, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, brak reakcji na bodźce	
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia	Zmniejszona ostrość wzroku, mroczki, krótkowzroczność*, nieprawidłowe odczucia w oku*, suchość oka, światłowstręt, kurcz powiek, nasilone łzawienie,	Ślepota jednostronna, ślepota przemijająca, jaskra, zaburzenia akomodacji, zaburzenia postrzegania głębi obrazu,	Jaskra z zamkniętym katem*, zwyrodnienie plamki żółtej*, zaburzenia ruchu gałki ocznej*

			błyski, rozszerzenie źrenic, starczowzroczność	mroczki iskrzące, obrzęk powieki*, ślepota zmierzchowa, niedowidzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne, ból ucha	Głuchota, głuchota jednostronna, głuchota neurosensoryczna, odczucie dyskomfortu w uchu, osłabiony słuch		
Zaburzenia serca			Bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie, uderzenia gorąca	Zjawisko Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kaszel*	Duszność wysiłkowa, nadmierne wydzielanie z zatok przynosowych, dysfonia		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka	Wymioty, zaparcie, ból w nadbrzuszu, niestrawność, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, odczucie dyskomfortu w żołądku, mrowienie w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	Zapalenie trzustki, wzdęcie, choroba refluksowa przełyku, ból w podbrzuszu, niedoczulica jamy ustnej, krwawienie dziąseł, odczucie ucisku w brzuchu, odczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, tkliwość brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, ból jamy ustnej, nieświeży oddech, ból języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby, niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, wysypka, świąd	Brak wydzielania potu, niedoczulica twarzy, pokrzywka, rumień, uogólniony świąd, wysypka krostkowa,	Zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*, nieprawidłowy zapach skóry, obrzęk okołooczodołowy*, miejscowa	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*

			odbarwienie skóry, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy	pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów, skurcze mięśni, ból mięśni, drgania mięśni, osłabienie siły mięśniowej, ból w klatce piersiowej	Obrzęk stawów*, Sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból w boku, zmęczenie mięśni	Odczucie dyskomfortu w kończynach*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa, częstomocz, dyzuria	Kamienie w drogach moczowych, nietrzymanie moczu, krwiomocz, nagłe parcie na pęcherz, kolka nerkowa, ból nerki	Kamienie w moczowodzie, kwasica nerkowa kanalikowa*	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia wzwodu, zaburzenia czynności seksualnych		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Gorączka, astenia, drażliwość, zaburzenia chodu, zmienione/złe samopoczucie	Hipertermia, pragnienie, objawy grypopodobne*, spowolnienie, ziębnięcie kończyn, odczucie upojenia, uczucie niepokoju	Obrzęk twarzy, wapnica	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała *	Obecne kryształki w moczu, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	
Uwarunkowania społeczne			Niemożność uczenia się		

* zgłaszane spontanicznie w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu i rozpoznane jako działania niepożądane. Ich częstość ustalono na podstawie danych z badań klinicznych.

Dzieci i młodzież

Do działań niepożądanych zgłaszanych częściej (co najmniej dwukrotnie) podczas kontrolowanych badań z podwójnie ślepą próbą u dzieci niż u dorosłych należą:

- zmniejszony apetyt
- zwiększony apetyt
- kwasica hiperchloremiczna
- hipokaliemia
- nieprawidłowe zachowanie

- agresja
- apatia
- problemy z zaśnięciem
- myśli samobójcze
- zaburzenia koncentracji
- letarg
- zaburzenia dobowego rytmu snu
- zła jakość snu
- nasilone łzawienie
- bradykardia zatokowa
- nieprawidłowe odczucia
- zaburzenia chodu.

Do działań niepożądanych, które podczas kontrolowanych badań z podwójnie ślepą próbą odnotowano tylko u dzieci, należą:
- eozynofilia
- nadmierna aktywność psychoruchowa
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
- wymioty
- hipertermia
- gorączka
- problemy w uczeniu się.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Istnieją doniesienia o przypadkach przedawkowania topiramatu. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały drgawki, senność, zaburzenia mowy, nieostre widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia myślenia, letarg, zaburzenia koordynacji, osłupienie, niedociśnienie tętnicze, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresję. W większości przypadków następstwa kliniczne nie były ciężkie, ale opisywano zgony po przedawkowaniu wielolekowym z udziałem topiramatu.
Przedawkowanie topiramatu może powodować ciężką kwasicę metaboliczną (patrz punkt 4.4).

Leczenie
W ostrym przedawkowaniu topiramatu, jeśli lek został zażyty niedawno, należy niezwłocznie opróżnić żołądek pacjenta przez płukanie żołądka lub wywołanie wymiotów. Wykazano, że w warunkach *in vitro* węgiel aktywowany absorbuje topiramat. Należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące, a pacjent powinien być odpowiednio nawodniony. Wykazano, że hemodializa jest skuteczną metodą usuwania topiramatu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.
Kod ATC: N03AX11

Topiramat jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Dokładny mechanizm jego działania przeciwdrgawkowego i zapobiegającego migrenie nie jest znany. Badania elektrofizjologiczne i biochemiczne na kulturach neuronów wykazały trzy właściwości topiramatu, które mogą mieć udział w jego działaniu przeciwpadaczkowym.

Topiramat blokuje w sposób zależny od czasu częstość generowania potencjałów czynnościowych w neuronach poddawanych długotrwałej depolaryzacji, co prawdopodobnie wynika z blokowania zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramat zwiększa częstość, z jaką kwas gamma-aminomasłowy (GABA) aktywuje receptory GABA-ergiczne i zwiększa zdolność GABA do pobudzania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co sugeruje nasilenie przez topiramat hamującego działania tych neuroprzekaźników.

Działania tego nie hamował flumazenil (antagonista benzodiazepiny) ani topiramat nie wydłużał czasu otwarcia kanałów, co odróżnia topiramat od barbituranów, które modulują receptory GABA-ergiczne.

Ponieważ profil przeciwpadaczkowy topiramatu różni się od profilu benzodiazepin, może on modulować podtyp receptora GABA-ergicznego wrażliwego na benzodiazepiny. Topiramat antagonizuje działanie kwasu kainowego pobudzające działanie kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwas kainowy/ kwas α-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego (AMPA) bez widocznego wpływu na aktywność N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramatu było zależne od stężenia w zakresie od 1 μM do 200 μM, a minimalną aktywność stwierdzano dla stężeń od 1 μM do 10 μM.

Ponadto topiramat hamuje niektóre izoenzymy anhydrazy węglanowej. Takie działanie farmakologiczne jest jednak znacznie słabsze niż acetazolamidu, znanego inhibitora tej anhydrazy i nie jest uważane za istotny element działania przeciwpadaczkowego topiramatu.

W badaniach na zwierzętach topiramat wykazuje działanie przeciwdrgawkowe u szczurów i u myszy w testach drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny. Wykazywał również skuteczność w modelach padaczki u gryzoni, w tym w drgawkach tonicznych i przypominających napady nieświadomości u szczurów ze spontaniczną padaczką oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych wywołanych u szczurów pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedokrwieniem. Topiramat tylko nieznacznie blokuje drgawki kloniczne wywołane przez pentylenetetrazol, antagonistę receptora GABA-ergicznego.

Badania na myszach, które otrzymywały jednocześnie topiramat i karbamazepinę lub fenobarbital wykazały synergistyczne działanie przeciwdrgawkowe, natomiast skojarzenie z fenytoiną powodowało działanie addycyjne. W dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii dodanej nie stwierdzono korelacji między najmniejszym stężeniem topiramatu w osoczu a jego działaniem klinicznym. Nie stwierdzono tolerancji na topiramat u ludzi.

Napady nieświadomości

Przeprowadzono dwa niewielkie jednoramienne badania u dzieci w wieku od 4 do 11 lat (CAPSS-326 i TOPAMAT-ABS-001). W jednym badaniu uczestniczyło 5 dzieci, zaś w drugim 12 dzieci, zanim zostało ono zakończone wcześniej ze względu na brak odpowiedzi na leczenie. W badaniu TOPAMAT-ABS-001 zastosowano topiramat w dawkach do około 12 mg/kg mc., zaś w badaniu CAPSS-326 maksymalnie mniejszą z dawek 9 mg/kg/dobę lub 400 mg/dobę. Wyniki tych badań nie były rozstrzygające w odniesieniu do oceny skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania topiramatu u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Istnieje biorównoważność topiramatu w postaci tabletek powlekanych i kapsułek twardych.

Profil farmakokinetyczny topiramatu, w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych, wykazuje długi okres półtrwania w osoczu, liniową farmakokinetykę, klirens głównie nerkowy, brak znaczącego wiązania z białkami i brak klinicznie aktywnych metabolitów.

Topiramat nie pobudza silnie aktywności enzymów biorących udział w metabolizmie leków, może być podawany niezależnie od posiłków, a rutynowe kontrolowanie jego stężenia w osoczu nie jest konieczne. W badaniach klinicznych nie stwierdzono stałej zależności miedzy stężeniem w osoczu a skutecznością lub występowaniem działań niepożądanych.

Wchłanianie

Topiramat jest szybko i dobrze wchłaniany. Po podaniu doustnym 100 mg topiramatu maksymalne stężenie (C_{max}) u zdrowych ochotników rzędu 1,5 µg/ml uzyskiwano w ciągu 2 do 3 godzin (t_{max}).

Na podstawie wykrywania radioaktywności w moczu, średnia wielkość wchłaniania doustnej dawki 100 mg topiramatu znakowanego ^{14}C wynosiła co najmniej 81%. Pokarm nie ma znaczącego klinicznie wpływu na biodostępność topiramatu.

Dystrybucja

Wiązanie topiramatu z białkami osocza wynosi na ogół 13 do 17%. Topiramat w niewielkim stopniu wiąże się z erytrocytami, ale wiązanie to jest wysycone powyżej stężenia w osoczu 4 µg/ml. Objętość dystrybucji zależy w sposób odwrotnie proporcjonalny do dawki. Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu dawki pojedynczej od 100 do 1200 mg wynosiła od 0,80 do 0,55 l/kg. Stwierdzono zależność objętości dystrybucji od płci: u kobiet jej wartość stanowi około 50% wartości u mężczyzn. Przypisuje się to większej procentowej zawartości tłuszczu u kobiet, ale bez klinicznych następstw.

Metabolizm

Topiramat jest umiarkowanie metabolizowany (w około 20%) u zdrowych ochotników. Metabolizm może zwiększać się do 50% u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwpadaczkowe o znanych właściwościach indukujących enzymy. Sześć metabolitów, które powstają w procesie hydroksylacji i glukuronidacji, wyizolowano, scharakteryzowano i zidentyfikowano w osoczu, moczu i kale u ludzi. Z każdym metabolitem wiązało się mniej niż 3% całkowitej aktywności promieniotwórczej wydalonej po podaniu topiramatu znakowanego ^{14}C. Zbadano dwa metabolity o strukturze najbardziej zbliżonej do topiramatu i stwierdzono, że wykazują niewiele lub w ogóle nie wykazują działania przeciwdrgawkowego.

Wydalanie

U ludzi główną droga wydalania niezmienionego topiramatu i jego metabolitów są nerki (co najmniej 81% podanej dawki). Około 66% dawki topiramatu znakowanego ^{14}C wydalane było w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 4 dni. Gdy topiramat podawany był dwa razy na dobę w dawce 50 mg i 100 mg, średni klirens nerkowy wynosił, odpowiednio, 18 ml/min i 17 ml/min. Dowiedziono, topiramat podlega wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Potwierdzają to badania na szczurach, w których topiramat podawano jednocześnie z probenecydem i obserwowano znaczące zwiększenie klirensu nerkowego topiramatu. Całkowity klirens osoczowy po podaniu doustnym wynosi u ludzi około 20 do 30 ml/min.

Topiramat wykazuje niewielką międzyosobniczą zmienność stężenia w osoczu, dlatego ma przewidywalne właściwości farmakokinetyczne. Farmakokinetyka topiramatu jest liniowa. Po doustnym podaniu topiramatu zdrowym ochotnikom w pojedynczej dawce w zakresie od 100 mg do 400 mg, wartość klirensu osoczowego pozostała stała, a wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia zwiększała się proporcjonalnie do dawki. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stan stacjonarny w osoczu uzyskiwano po 4 do 8 dniach. Średnia wartość C_{max} u zdrowych ochotników po wielokrotnym podaniu doustnym topiramatu w dawce 100 mg dwa razy na dobę wynosiła 6,76 µg/ml.

Po wielokrotnym podaniu topiramatu w dawkach 50 mg lub 100 mg dwa razy na dobę średni okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosił około 21 godzin.

Po wielokrotnym stosowaniu topiramatu w dawkach od 100 do 400 mg dwa razy na dobę jednocześnie z fenytoiną lub karbamazepiną stwierdzono zależne od dawki zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu.

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu zmniejsza się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤70 ml/min). W wyniku tego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniu określonej dawki topiramatu jego stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym może być większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek uzyskanie stanu stacjonarnego po podaniu każdej dawki wymaga dłuższego czasu. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie połowy zwykle podawanej dawki początkowej i podtrzymującej.

Topiramat jest skutecznie usuwany z osocza metodą hemodializy. Długotrwała hemodializa może spowodować, że stężenie topiramatu zmniejszy się do wartości poniżej poziomu koniecznego do utrzymania działania przeciwdrgawkowego. W celu uniknięcia szybkiego zmniejszenia stężenia topiramatu w osoczu podczas zabiegu hemodializy, może być konieczne podanie dawki uzupełniającej. Wielkość tej dawki powinna uwzględniać 1) czas trwania dializy, 2) szybkość oczyszczania przy zastosowaniu danej aparatury dializacyjnej i 3) klirens nerkowy topiramatu u pacjenta poddawanego dializie.

U pacjentów ze umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby klirens osoczowy topiramatu jest zmniejszony średnio o 26%. Z tego względu topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci w wieku do 12 lat

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci, tak jak u osób dorosłych leczonych topiramatem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, jest liniowa. Klirens nie zależy od dawki, zaś stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększają się proporcjonalnie do dawki. U dzieci jednak klirens jest większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji krótszy. Dlatego stężenie topiramatu w osoczu dla tej samej dawki wyrażonej w mg/kg mc. może być mniejsze u dzieci niż u dorosłych. Tak jak u osób dorosłych, pobudzenie enzymów wątrobowych przez leki przeciwpadaczkowe zmniejsza stężenia topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach wpływu na reprodukcję, w której samice i samce szczurów otrzymywały topiramat w dawkach do 100 mg/kg mc./dobę, nie obserwowano wpływu na płodność zwierząt, mimo że mała dawka, wynosząca 8 mg/kg mc./dobę, była toksyczna dla matek i ojców.

W badaniach nieklinicznych wykazano, że u badanych gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki) topiramat działa teratogenne. U myszy podawanie topiramatu w dawce 500 mg/kg mc./dobę powodowało zmniejszenie masy płodów i osłabienie kostnienia szkieletu, przy jednoczesnym działaniu toksycznym na organizmy matek. Całkowita liczba wad wrodzonych u myszy zwiększyła się we wszystkich badanych grupach, którym podawano dawki 20, 100 i 500 mg/kg mc./dobę.

U szczurów zależne od dawki działanie toksyczne dla matki i zarodka lub płodu (zmniejszona masa ciała płodu i (lub) osłabienie procesu kostnienia szkieletu) obserwowano po podaniu dawek do 20 mg/kg mc./dobę, a działanie teratogenne (defekty palców i kończyn) po podaniu dawki wynoszącej 400 mg/kg mc./dobę i większej. U królików zależne od dawki działanie toksyczne dla matki wykazano po podaniu dawki do 10 mg/kg mc./dobę, toksyczność dla zarodka lub płodu (zwiększona

śmiertelność) po podaniu dawki do 35 mg/kg mc./dobę, a działanie teratogenne (wady rozwojowe żeber i kręgosłupa) po podaniu dawki 120 mg/kg mc./dobę.

Działanie teratogenne u szczurów i królików było podobne do obserwowanego po zastosowaniu inhibitorów anhydrazy węglanowej, któremu nie towarzyszyły deformacje płodu u ludzi. Wpływ na wzrost był również wykazany przez zmniejszoną wagę urodzeniową i podczas karmienia młodych, jeśli matka otrzymywała topiramat w dawce 20 lub 100 mg/kg mc./dobę w okresie ciąży lub laktacji. Wykazano, że u szczurów topiramat przenika przez barierę łożyskową.

U młodych szczurów topiramat podawany doustne w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę podczas całego okresu rozwoju (okres niemowlęcy, dzieciństwo, wiek dojrzewania) miał podobne działanie toksyczne, jak u dorosłych zwierząt (zmniejszone przyjmowanie pokarmów ze zmniejszonym przyrostem masy ciała, hipertrofia centralnej części zrazików wątrobowych). Nie wykazano istotnego wpływu leku na wzrastanie kości długich (goleń), na gęstość mineralną kości udowej, przedwczesne odstawienie od piersi oraz rozwój reprodukcyjny, zmiany neurologiczne (włącznie z wpływem na zdolności poznawcze, pamięć i koncentrację), krycie, płodność lub 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

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

Otoczka:
Opadry White 13B58802:
- Hypromeloza 6cP
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Makrogol 400
- Polisorbat 80

Tabletki 50 mg/200 mg:
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii Aluminium/Aluminium
3 lata

Pojemnik z HDPE z zakrętką PP
2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 1 miesiąc.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku: 5, 6, 10, 20, 60 i 100 tabletek powlekanych
Pojemnik z HDPE z zakrętką PP i środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku: 20, 28, 50, 60, 100 i 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TopiLEK 25	Pozwolenie nr 12680
TopiLEK 50	Pozwolenie nr 12683
TopiLEK 100	Pozwolenie nr 12684
TopiLEK 200	Pozwolenie nr 12685

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.02.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.02.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.01.2014