

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera, odpowiednio, 25 mg, 50 mg, 100 mg lub 200 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Substancja pomocnicza:
każda tabletki 25 mg zawiera 23 mg laktozy jednowodnej;
każda tabletki 50 mg zawiera 46 mg laktozy jednowodnej;
każda tabletki 100 mg zawiera 92 mg laktozy jednowodnej;
każda tabletki 200 mg zawiera 184 mg laktozy jednowodnej.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Epiramat, 25 mg, tabletki powlekane

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „TO” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie tabletki.

Epiramat, 50 mg, tabletki powlekane

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „TO” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie tabletki.

Epiramat, 100 mg, tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „TO” po jednej stronie i „100” po drugiej stronie tabletki.

Epiramat, 200 mg, tabletki powlekane

Łososiowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „TO” po jednej stronie i „200” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Terapia uzupełniająca u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta.

Topiramate jest wskazany w zapobieganiu migrenie u dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Topiramate nie jest zalecany w leczeniu ostrego bólu głowy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia ogólne

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od małej dawki, a następnie należy ją stopniowo zwiększać do osiągnięcia dawki skutecznej. Dawka oraz stopniowe jej zwiększanie powinno być dostosowane do odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Epiramat jest przeznaczony do stosowania doustnego..

Topiramate jest dostępny w postaci tabletek powlekanych. Tabletek powlekanych nie należy dzielić.

Nie ma konieczności kontrolowania stężeń topiramatu w osoczu w celu optymalizacji leczenia produktem Epiramat. W rzadkich przypadkach, jeśli produkt Epiramat stosowany jest jako lek uzupełniający, dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może wymagać dostosowania dawki fenytoiny dla uzyskania optymalnego wyniku leczenia. Dołączenie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny może powodować konieczność dostosowania dawki produktu Epiramat.

Epiramat można podawać niezależnie od posiłków.

U pacjentów z atakami padaczki lub bez w wywiadzie, leki przeciwdrgawkowe, w tym topiramate, należy odstawiać stopniowo, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia bądź zwiększenia częstości napadów padaczki. W badaniach klinicznych dawki dobowe zmniejszono w odstępach tygodniowych o 50 do 100 mg u osób dorosłych z padaczką i o 25 do 50 mg u dorosłych przyjmujących topiramate w dawkach do 100 mg na dobę w profilaktyce migreny. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci topiramate odstawiano stopniowo przez okres od 2 do 8 tygodni.

Dawkowanie

Monoterapia padaczki

Zalecenia ogólne

W przypadku odstawiania jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych w celu zmiany leczenia, na monoterapię topiramatem, należy uwzględnić, jaki może mieć to wpływ na skuteczność kontroli napadów. Zaleca się stopniowe zmniejszanie ich dawki o około jedną trzecią, w odstępach dwutygodniowych, chyba że względy bezpieczeństwa powodują konieczność natychmiastowego zakończenia podawania (stosowanych jednocześnie) innych leków przeciwpadaczkowych.

Po zakończeniu stosowania leków indukujących enzymy może nastąpić zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu. Zmniejszenie dawkowania produktu Epiramat może być wskazane ze względów klinicznych.

Dorośli

Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg na noc przez jeden dzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, o 25 lub 50 mg na dobę, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli pacjent nie toleruje powyższego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasu.

Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii topiramatem u dorosłych wynosi od 100 mg do 200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 500 mg w dwóch dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z opornymi na leczenie postaciami padaczki tolerowali topiramate stosowany w monoterapii w dawkach do 1000 mg na dobę. Takie dawkowanie jest zalecane w przypadku wszystkich osób dorosłych, w tym u osób w wieku podeszłym, u których nie występują choroby nerek.

Dzieci i młodzież (dzieci powyżej 6 lat)

Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie u dzieci i młodzieży należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej na leczenie. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od 0,5 do 1 mg/kg mc. na dobę w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli dziecko nie toleruje powyższego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasu.

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

Terapia uzupełniająca w leczeniu padaczki (częściowe napady padaczkowe z lub bez wtórnego uogólnienia, pierwotnie uogólnione napady padaczkowe toniczno-kloniczne lub napady padaczkowe związane z zespołem Lennoxa-Gastauta).

Dorośli

Stosowanie produktu należy rozpocząć od dawki 25 do 50 mg na noc przez jeden tydzień. Odnotowano stosowanie niższych dawek początkowych, ale nie przeprowadzono systematycznych badań z użyciem tego schematu terapeutycznego. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, o 25 do 50 mg na dobę, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów można uzyskać skuteczność terapeutyczną przy stosowaniu produktu raz na dobę.

Dawka 200 mg stanowiła najmniejszą skuteczną dawkę leczniczą, jako terapia uzupełniająca w badaniach klinicznych. Typowa dawka dobową produktu wynosi od 200 do 400 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Takie dawkowanie jest zalecane w przypadku wszystkich osób dorosłych, w tym u osób w wieku podeszłym, u których nie występują choroby nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i powyżej)

Zalecana całkowita dawka dobową produktu Epiramat (topiramatu) w terapii uzupełniającej wynosi około 5 do 9 mg/kg masy ciała na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg (lub mniej – w zakresie od 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę) podawanych na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych o 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę (podając produkt w dwóch dawkach podzielonych), aby uzyskać optymalną odpowiedź kliniczną na leczenie.

Przebadano również stosowanie produktu w dawkach do 30 mg/kg masy ciała na dobę i stwierdzono, że były one na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów.

Migrena

Dorośli

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę można zwiększać o 25 mg na

dobę, w odstępach jednodobowych. Jeśli pacjent nie toleruje powyższego schematu zwiększania dawki, można ją zwiększać w dłuższych odstępach czasu.

Niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść ze stosowania produktu w całkowitej dawce dziennej rzędu 50 mg na dobę. Pacjenci otrzymywali produkt w całkowitej dawce dziennej do 200 mg na dobę. Chociaż u niektórych pacjentów dawka ta może być odpowiednia, zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Z powodu niewystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, produktu Epiramat (topiramatu) nie zaleca się do stosowania w leczeniu lub zapobieganiu atakom migreny u dzieci.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Epiramat w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Topiramatu należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 70 \text{ ml/min}$), ze względu na zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy topiramatu. Pacjenci ze stwierdzonymi zaburzeniami nerek wymagają dłuższego czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego dla każdej dawki. Zaleca się zastosowanie połowy zwykle stosowanej dawki początkowej i podtrzymującej (patrz punkt 5.2).

W związku z tym, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stadium końcowym topiramatu jest usuwany z osocza podczas hemodializy, w dniu przeprowadzania hemodializy powinna zostać podana dodatkowa dawka produktu Epiramat, równa około połowie dawki dobowej. Dodatkową dawkę leku należy podać (w dawkach podzielonych) na początku i po ukończeniu procedury hemodializy. Wielkość dawki dodatkowej może być różna, w zależności od zastosowanego urządzenia do hemodializy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Topiramatu należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na zmniejszony klirens topiramatu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku z zachowaną prawidłową czynnością nerek.

Zalecana dawka dobowy topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę, przyjmowane w dwóch dawkach podzielonych. Dawkowanie i stopniowe zwiększanie dawki lekarz weryfikuje na podstawie oceny reakcji na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zapobieganie migrenie u kobiet w ciąży oraz kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W sytuacjach, w których ze względów medycznych wymagane jest szybkie odstawienie topiramatu, zaleca się właściwą obserwację pacjentów (w celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.2).

Jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, po przyjęciu topiramatu może dojść do zwiększenia częstości lub pojawienia się nowych rodzajów napadów padaczkowych. Może to być wynikiem zastosowania zbyt dużej dawki topiramatu, zmniejszenia stężenia we krwi innych,

stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych, postępu choroby lub wystąpienia efektu paradoksalnego.

Podczas stosowania topiramatu bardzo ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia organizmu. Nawodnienie może zmniejszyć ryzyko rozwoju kamicy nerkowej (patrz poniżej). Ponadto prawidłowe nawodnienie przed i w trakcie wysiłku fizycznego czy przebywanie w wysokiej temperaturze może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8).

Hipohydroza

Hipohydrozę (zmniejszona potliwość) odnotowano w związku ze stosowaniem topiramatu. Zmniejszona potliwość i hipertermia (podwyższona temperatura ciała) może wystąpić zwłaszcza u małych dzieci, narażonych na działanie wysokiej temperatury otoczenia.

Zaburzenia nastroju/depresja

Podczas stosowania topiramatu obserwowano częstsze występowanie zaburzeń nastroju i depresji.

Próby samobójcze/myśli samobójcze

W niektórych wskazaniach do stosowania leków przeciwpadaczkowych odnotowano u pacjentów występowanie myśli lub zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych z kontrolą placebo wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka zachowań i myśli samobójczych. W tym przypadku mechanizm zwiększenia ryzyka nie jest znany, a na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć związku między zwiększeniem ryzyka a stosowaniem topiramatu.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z podwójną ślepą próbą zdarzenia samobójcze związane z przyjmowaniem leku (myśli samobójcze, próby samobójcze i rzeczywiste samobójstwa) występowały z częstością 0,5% u pacjentów leczonych topiramatem (u 46 z 8652 leczonych pacjentów), przy czym ich częstość była prawie 3 razy większa niż u pacjentów, którym podawano placebo (0,2%; u 8 z 4045 leczonych pacjentów).

Dlatego też należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia myśli lub objawów zachowań samobójczych oraz, jeśli wystąpią, rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy poinformować pacjentów (oraz ich opiekunów) o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia myśli lub objawów zachowań samobójczych.

Kamica nerkowa:

U niektórych pacjentów, zwłaszcza z predyspozycją do kamicy nerkowej, może wystąpić zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych i związanych z tym objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak: kolka nerkowa, bóle w okolicy lędźwiowej czy w boku.

Czynnikami ryzyka kamicy nerkowej są: wcześniejsze występowanie kamieni, kamica w wywiadzie rodzinnym i nadmierne wydalanie wapnia z moczem. Jednak żaden z tych czynników nie pozwala jednoznacznie przewidzieć wystąpienia kamicy nerkowej w czasie leczenia topiramatem. Ponadto, ryzyko to może być zwiększone u pacjentów, którzy przyjmują inne produkty lecznicze sprzyjające powstawaniu kamieni nerkowych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 70 mL/min) topiramatu należy stosować ostrożnie, ze względu na zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy dla topiramatu. Szczegółowe zalecenia dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.2 Zaburzenia czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby topiramatu należy stosować ostrożnie, ze względu na możliwość zmniejszenia klirensu topiramatu.

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania:

U pacjentów przyjmujących topiramate zgłaszano wystąpienie zespołu składającego się z nagłej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawami zespołu są: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból gałki ocznej. W badaniach oftalmologicznych można stwierdzić: krótkowzroczność, spływanie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie) oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Rozszerzenie źrenicy może występować lub nie. Zespołowi może towarzyszyć wysięk nadržęskowy (nad ciałkiem rzęskowym) powodujący przesunięcie do przodu soczewki i tęczęwki z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy pojawiają się zazwyczaj 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 przesączania związaną z przyjmowaniem topiramatu obserwowano zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Leczenie obejmuje: najszybsze, jak to tylko możliwe w ocenie lekarza prowadzącego, przerwanie leczenia topiramatem i postępowanie zmierzające do zmniejszenia ciśnienia w gałce ocznej. Działania te zwykle prowadzą do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Nieleczone podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, niezależnie od etiologii, może prowadzić do poważnych następstw, w tym całkowitej utraty wzroku.

Należy określić, czy pacjenci z przebytymi zaburzeniami oka mogą być leczeni topiramatem.

Kwasica metaboliczna

Podczas leczenia topiramatem może wystąpić hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (tzn. zmniejszeniem stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy normy, przy braku zasadowicy oddechowej). Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy jest spowodowane hamującym działaniem topiramatu na aktywność anhidrazy węglanowej w nerkach. Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy może wystąpić zarówno na początku podawania leku, jak i w późniejszym okresie leczenia. Zmniejszenie to jest zwykle niewielkie do umiarkowanego (średnio wynosi 4 mmol/l po dawkach topiramatu 100 mg na dobę lub większych u dorosłych oraz około 6 mg/kg masy ciała na dobę u dzieci). Rzadko zdarza się, aby u pacjentów stężenie wodorowęglanów w surowicy zmniejszyło się poniżej 10 mmol/l. Niektóre stany chorobowe i procedury lecznicze prowadzące do rozwoju kwasicy (takie jak: choroby nerek, ciężkie zaburzenia oddechowe, stan padaczkowy, biegunka, zabiegi chirurgiczne, dieta ketogenna, niektóre produkty lecznicze) mogą dodatkowo, poza samym topiramatem, wpływać na zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy.

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

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowolnić tempo wzrostu. Wpływ topiramatu na wzrost i rozwój kości nie został w sposób systematyczny zbadany w populacji dziecięcej ani u dorosłych.

Zależnie od współistniejących stanów predysponujących, podczas leczenia topiramatem, zaleca się właściwą ocenę obejmującą oznaczenie stężenia wodorowęglanów w surowicy. Jeśli obecne są oznaki lub objawy (np. głębokie oddychanie Kussmaul'a, duszność, brak apetytu, nudności, wymioty, nadmierne zmęczenie, zaburzenia rytmu serca lub częstoskurcz) wskazujące na kwasicę metaboliczną, zaleca się oznaczenie wodorowęglanów w surowicy. Jeśli dojdzie do wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej, lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie terapii topiramatem (poprzedzone stopniowym obniżaniem dawek).

Topiramate należy stosować ostrożnie u pacjentów z jednostkami chorobowymi lub wdrożonym leczeniem stanowiącym czynnik ryzyka dla wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Uzupełnianie substancji odżywczych:

Jeżeli podczas leczenia wystąpi utrata masy ciała, można rozważyć zwiększenie ilości spożywanego pokarmu lub stosowanie diety uzupełniającej.

Utrata funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych w padaczce są wieloczynnikowe i mogą występować ze względu na etiologię, z powodu padaczki lub ze względu na przeciwpadaczkowe leczenie chorych. Istnieją doniesienia w literaturze o upośledzeniu funkcji poznawczych u dorosłych podczas leczenia topiramatem, które wymagało zmniejszenia dawki leku lub przerwanie leczenia. Jednak wyniki badań dotyczących funkcji poznawczych u dzieci leczonych topiramatem są niewystarczające i jego wpływ w tym zakresie nie jest jeszcze wyjaśniony.

Nietolerancja laktozy

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramatu na inne leki przeciwpadaczkowe

Topiramate włączony do terapii jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenobarbitem, prymidonem) nie wpływa na stężenia tych leków w osoczu w stanie stacjonarnym. Wyjątek stanowią pacjenci, u których dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną mogło sporadycznie spowodować zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Możliwe, że spowodowane jest to hamowaniem aktywności swoistej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). Z tego powodu, u pacjentów leczonych fenytoiną, u których występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy toksyczności, zaleca się monitorowanie jej stężenia.

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

Topiramate jest inhibitorem enzymu CYP 2C19, a więc może wpływać na metabolizm innych związków metabolizowanych przez ten enzym (np. diazepam, imipramina, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramate

Fenytoina i karbamazepina powodują zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu. Jednoczesne podawanie, a także odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny u pacjentów leczonych topiramatem, może powodować konieczność dostosowania dawki topiramatu. Dostosowanie dawki należy prowadzić stopniowo w zależności od efektu klinicznego. Jednoczesne podawanie lub odstawienie kwasu walproinowego nie powoduje klinicznie istotnych zmian stężenia topiramatu w osoczu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki topiramatu. Interakcje topiramatu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) zostały zestawione w poniższej tabeli:

LPP stosowane razem z topiramatem	Stężenie LPP w osoczu	Stężenie topiramatu w osoczu
Fenytoina	↔**	<input type="checkbox"/>
Karbamazepina	↔	<input type="checkbox"/>
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NB
Prymidon	↔	NB

↔ = brak wpływu (zmiana $\leq 15\%$)

** = zwiększenie stężenia w osoczu u pojedynczych pacjentów

□ = zmniejszenie stężenia w osoczu

NB = nie badano

LPP = lek przeciwpadaczkowy

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna

W badaniu z użyciem pojedynczej dawki, pole pod krzywą stężenia digoksyny w osoczu (AUC) zmniejszyło się o 12% wskutek jednoczesnego podania topiramatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie zostało ustalone. U pacjentów leczonych digoksyną, którym jednocześnie podaje się lub odstawia topiramatu, zaleca się rutynowe monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy.

Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Jednoczesne podawanie 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 wpływającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Obserwowano zmniejszoną skuteczność topiramatu, będącą wynikiem zmniejszonego stężenia we krwi, podczas jednoczesnego stosowania topiramatu z dziurawcem zwyczajnym. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających możliwość wystąpienia tej interakcji.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniu interakcji farmakokinetycznych ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi u zdrowych ochotniczek użyto produktu zawierającego 1 mg noretyndronu (NET) i 35 μ g etynyloestradiolu (EE). Równocześnie stosowany, jako jedyny lek przeciwpadaczkowy, topiramatu w dawce od 50 do 200 mg na dobę nie powodował statystycznie istotnych zmian w średniej ekspozycji (pole pod krzywą – AUC) żadnego ze składników środka antykoncepcyjnego. W innym badaniu, ekspozycja na EE była zmniejszona w stopniu statystycznie istotnym, w przypadku podawania topiramatu w dawkach 200, 400 i 800 mg na dobę (odpowiednio o 18%, 21% i 30%), w terapii dodanej u chorych z padaczką otrzymujących także kwas walproinowy. W obu wspomnianych badaniach topiramatu (podawany w dawce od 50 do 200 mg na dobę u zdrowych ochotniczek i 200-800 mg na dobę u pacjentek z padaczką) nie wpływał znamienne na ekspozycję na NET. Chociaż w przedziale dawek topiramatu od 200 do 800 mg na dobę (u pacjentek z padaczką) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji EE, nie zaobserwowano istotnych, zależnych od dawki zmian w ekspozycji EE dla dawek od 50 do 200 mg na dobę. Nie jest znane kliniczne znaczenie obserwowanych zmian. U pacjentek stosujących jednocześnie z topiramatem złożone doustne środki antykoncepcyjne, należy liczyć się ze zmniejszoną skutecznością działania antykoncepcyjnego oraz z częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentki stosujące produkty antykoncepcyjne zawierające estrogen, powinny zgłaszać wszelkie zmiany w rytmie krwawień miesięczkowych. Skuteczność antykoncepcji u tych pacjentek może być zmniejszona, nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe.

Lit

U zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie układowej ekspozycji na lit (wartości AUC o 18%) podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w dawce 200 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, podczas leczenia topiramatem w dawce 200 mg na dobę farmakokinetyka litu była niezmienną; obserwowano jednak zwiększenie układowej ekspozycji (wartości AUC o 26%) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg na dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania z topiramatem należy monitorować stężenie litu we krwi.

Rysperydon

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

Hydrochlorotiazyd (HCTZ)

W badaniach nad interakcjami z innymi lekami, prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne HCTZ (stosowanego w dawce 25 mg raz na dobę) i topiramatu (stosowanego w dawce 96 mg co 12 godzin), zarówno wówczas, gdy leki te były stosowane pojedynczo, jak i równocześnie. Wyniki tego badania wskazują, że maksymalne stężenie (C_{max}) topiramatu zwiększało się o 27%, a wartość AUC zwiększała się o 29%, gdy do leczenia topiramatem dodano HCTZ. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie zostało wyjaśnione. Dodanie HCTZ do terapii topiramatem może wymagać dostosowania dawek topiramatu. Parametry farmakokinetyczne HCTZ w stanie stacjonarnym nie zmieniły się istotnie w trakcie równoczesnego podawania topiramatu. Badania laboratoryjne wskazały także zmniejszenie stężenia potasu w surowicy w następstwie podania topiramatu lub HCTZ, które było większe wówczas, gdy HCTZ i topiramat stosowano jednocześnie.

Metformina

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym u zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne metforminy i topiramatu w osoczu, gdy leki te podawane były oddzielnie oraz gdy metforminę i topiramat podawano jednocześnie. Wyniki tego badania wskazały, że średnie maksymalne stężenie (C_{maks}) oraz średnie wartości pola pod krzywą zależności stężenia metforminy w osoczu od czasu (AUC_{0-12h}) zwiększyły się odpowiednio o 18% i 25%, zaś klirens zmniejszył się o 20%, gdy metformina podawana była jednocześnie z topiramatem. Topiramat nie wpływał na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{maks}) metforminy. Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne. Po doustnym podaniu topiramatu jednocześnie z metforminą, jego klirens ulega zmniejszeniu. Nie jest znany zakres zmian klirensu topiramatu. Kliniczne znaczenie wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu jest niejasne.

Należy zwrócić szczególną uwagę na właściwe monitorowanie parametrów przebiegu cukrzycy u pacjentów leczonych metforminą, gdy topiramat jest dodawany lub wycofywany z terapii.

Pioglitazon

W badaniu interakcji leków przeprowadzonych u zdrowych ochotników oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne topiramatu i pioglitazonu, gdy leki te podawane były oddzielnie oraz gdy topiramat i pioglitazon podawano jednocześnie. Zaobserwowano zmniejszenie o 15% pola pod krzywą $AUC_{\tau,ss}$ dla pioglitazonu i brak zmian wartości $C_{max,ss}$. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Ponadto stwierdzono zmniejszenie o odpowiednio 13% i 16% wartości $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ w odniesieniu do aktywnego hydroksymetabolitu, jak również zmniejszenie o 60% wartości $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ w odniesieniu do aktywnego ketometabolitu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Jeżeli topiramat jest dołączany do leczenia pioglitazonem lub pioglitazon jest dodawany do leczenia topiramatem, należy zachować szczególną ostrożność podczas rutynowego monitorowania pacjentów, w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Gliburyd

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano farmakokinetykę gliburydu w stanie stacjonarnym (5 mg na dobę), podawanego w monoterapii i jednocześnie z topiramatem (150 mg na 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), także uległa zmniejszeniu – odpowiednio o 13% i 15%. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym nie była zmieniona podczas jednoczesnego podawania gliburydu.

W przypadku dodania topiramatu do terapii gliburydem lub gliburydu do leczenia topiramatem należy zwrócić szczególną uwagę na rutynową obserwację pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Inne rodzaje interakcji

Środki predysponujące do wystąpienia kamicy nerkowej

Topiramat, stosowany jednocześnie z innymi środkami mogącymi wywołać kamicy nerkową, może zwiększać ryzyko jej wystąpienia. Podczas stosowania topiramatu należy unikać stosowania takich środków, ponieważ mogą one tworzyć fizjologiczne środowisko zwiększające ryzyko powstawania kamieni nerkowych.

Kwas walproinowy

Jednoczesne stosowanie topiramatu z kwasem walproinowym wiązało się ze zwiększeniem stężenia amoniaku we krwi z towarzyszącą encefalopatią lub bez encefalopatii u pacjentów, którzy tolerowali monoterapię każdym z leków. W większości przypadków wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych powodowało przerwanie stosowania jednego z leków. To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznych. Nie ustalono związku zwiększenia stężenia amoniaku we krwi z monoterapią topiramatem lub leczeniem skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Podczas skojarzonego stosowania topiramatu i kwasu walproinowego zgłaszano hipotermię, określaną jako niezamierzone zmniejszenie podstawowej temperatury ciała do $<35^{\circ}\text{C}$, zarówno z współistniejącą hiperamonemią jak i bez hiperamonemii. To działanie niepożądane może wystąpić u pacjentów stosujących jednocześnie topiramat i walproinian podczas rozpoczynania leczenia albo po zwiększeniu dawki dobowej topiramatu.

Dodatkowe badania farmakokinetycznych interakcji leku

Przeprowadzono badania kliniczne w celu oceny potencjalnych interakcji farmakokinetycznych między topiramatem i innymi lekami. Podsumowanie zmian w średnim stężeniu maksymalnym (C_{\max}) lub wartości pola pod krzywą (AUC), jako wynik interakcji między lekami, przedstawiono poniżej. W drugiej kolumnie (stężenie leku stosowanego łącznie z topiramatem) przedstawiono zmianę wartości stężenia leku, wymienionego w pierwszej kolumnie, po dodaniu topiramatu. Trzecia kolumna (stężenie topiramatu we krwi) pokazuje wpływ zastosowania leku wymienionego w pierwszej kolumnie na stężenie topiramatu.

Podsumowanie wyników dodatkowych badań klinicznych dotyczących farmakokinetycznych interakcji leku		
Lek stosowany z topiramatem	Stężenie leku stosowanego z topiramatem ^a	Stężenie topiramatu ^a
Amitryptylina	↔ 20% zwiększenie wartości C_{\max} i AUC dla metabolitu nortryptyliny	NB
Dihydroergotamina (p.o. i s.c.)	↔	↔

Haloperydol	↔ 31% zwiększenie wartości AUC dla metabolitu zredukowanego	NB
Propranolol	↔ 17% zwiększenie wartości C_{max} dla 4-OH-propranololu (topiramatu 50 mg co 12 godzin)	9% i 16% zwiększenie wartości C_{max} , 9% i 17% zwiększenie wartości AUC (propranolol 40 i 80 mg odpowiednio co 12 godzin)
Sumatryptan (p.o. i s.c.)	↔	NB
Pizotyfen	↔	↔
Diltiazem	25% zmniejszenie wartości AUC dla diltiazemu i 18% obniżenie wartości dla DEA oraz ↔ dla DEM*	20% zwiększenie wartości AUC
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	16% zwiększenie wartości AUC (topiramatu 50 mg co 12 godzin) ^b	↔

^a % zmiany wartości średniego stężenia maksymalnego C_{max} lub pola pod krzywą AUC w odniesieniu do monoterapii

→ = brak wpływu na wartość C_{max} i AUC ($\leq 15\%$ zmiany) związku macierzystego

NB = nie badano

*DEA = deacetylodiltiazem, DEM = N-demetylodiltiazem

^b Flunaryzyna; zwiększenie wartości AUC o 14% u osób przyjmujących flunaryzynę w monoterapii. Zwiększenie może być spowodowane akumulacją leku podczas osiągnięcia stanu stacjonarnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża

Dane uzyskane z rejestru ciąż Wielkiej Brytanii i rejestru ciąż dotyczącego leków przeciwpadaczkowych z Ameryki Północnej (ang. NAAED, *North American Antiepileptic Pregnancy Registry*) wykazują, że dzieci które były narażone na działanie topiramatu podczas pierwszego trymestru ciąży mają zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych (np. wady twarzoczaszki, takie jak rozszczep warg/podniebienia, spodziectwo i anomalie dotyczące różnych części ciała). Dane z rejestru ciąż NAAED wykazały po stosowaniu topiramatu około 3 razy większą częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych w porównaniu z grupą kontrolną nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych. Ponadto stwierdzono zwiększoną częstość występowania małej urodzeniowej masy ciała (<2500 gramów) po terapii topiramatem, w porównaniu z grupą wzorcową.

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

Zaleca się, by kobiety w wieku rozrodczym stosowały odpowiednią antykoncepcję i rozważyły inne opcje leczenia.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie topiramatu z mlekiem matki. Wydzielanie topiramatu do mleka kobiet nie podlegało ocenie w trakcie kontrolowanych badań. Ograniczone obserwacje u

pacjentek wskazują, że topiramate jest w znacznym stopniu wydzielany z mlekiem matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych wydzielanych jest do mleka matki, należy podjąć decyzję, czy zaniechać karmienia piersią, czy przerwać terapię topiramatem lub z niej zrezygnować, mając na uwadze korzyści dla matki wynikające z przyjmowania produktu leczniczego (punkt 4.4).

Wskazanie w leczeniu padaczki

W czasie ciąży można zalecić stosowanie topiramatu, jednak po przekazaniu pacjentce pełnej informacji o znanym ryzyku wystąpienia niekontrolowanych napadów padaczkowych oraz potencjalnym zagrożeniu dla płodu wynikającym ze stosowania produktu leczniczego.

Wskazanie w zapobieganiu migrenie

Topiramate jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.5).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania topiramatu ustalono na podstawie informacji pochodzących z bazy danych badania klinicznego obejmującej 4111 pacjentów (3182 leczonych topiramatem i 929 placebo), którzy wzięli udział w 20 badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą, oraz z danych na temat 2847 pacjentów uczestniczących w 34 badaniach z otwartą próbą. Badanie dotyczyło zastosowania topiramatu odpowiednio w terapii uzupełniającej pierwotnie uogólnionych napadów toniczno–klonicznych, częściowych napadów padaczkowych i napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut, jak i w monoterapii w przypadku świeżo rozpoznanej padaczki lub profilaktyce migreny. Większość występujących w badaniach klinicznych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań klinicznych, jak i w trakcie obserwacji w okresie rejestracyjnym (oznaczone “*”) wymieniono w tabeli 1 według częstości ich występowania w badaniach klinicznych. Częstości występowania określono następująco:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Najczęstsze działania niepożądane (o częstości występowania $> 5\%$, i większej niż obserwowana dla placebo, w co najmniej jednym wskazaniu, podczas kontrolowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań topiramatu) są następujące: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, spowolnienie czynności psychicznych, depresja, zaburzenia ekspresji werbalnej, bezsenność, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia mowy i smaku, przeczulica, letarg, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenia, podwójne widzenie, nieostre widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, rozdrażnienie i zmniejszenie masy ciała.

Dzieci i młodzież

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

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

Działania niepożądane, które odnotowano tylko u dzieci podczas badań z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo obejmują: eozynofilię, nadaktywność psychoruchową, zawroty głowy, wymioty, hipertermię, gorączkę i trudności w uczeniu się.

Tabela 1: Działania niepożądane topiramatu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie nosogardła*				
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Niedokrwistość	Leukopenia, małopłytkowość, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia	Neutropenia*	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		Nadwrażliwość			Obrzęk alergiczny *, obrzęk spojówek*
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Jadłowstę, zmniejszenie apetytu	Kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, polidypsja	Kwasica hiperchloremiczna	

<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Depresja	Spowolnienie procesów myślowych, bezsenność, zaburzenie ekspresji mowy, lęk, stan splątania, dezorientacja, agresja, nagłe zmiany nastroju, podniecenie, chwiejny nastrój, nastrój depresyjny, gniew, nietypowe zachowanie	Myśli samobójcze, próby samobójcze, zaburzenia psychotyczne, apatia, omamy, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, chwiejność afektu, spłylenie afektu, obniżenie libido, utrata libido, niepokój ruchowy, płacz, jąkanie się, brak spontanicznej mowy, paranoja, perseweracja, lęk napadowy, płaczliwość, trudności z czytaniem, bezsenność początkowa, zaburzenia snu, bezsenność środkowa, rozproszenie, wczesne poranne budzenie się, nieprawidłowe myślenie, roztargnienie, obojętność, ataki lęku, euforyczny nastrój, podwyższony nastrój	Mania, zaburzenia lękowe, poczucie braku nadziei/rozpaczy*, hipomania	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Parestezje, senność, zawroty głowy,	Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia kognitywne, upośledzenie umysłowe,	Zmniejszony poziom świadomości, drgawki typu grand mal, uszkodzenie pola widzenia, zespół napadów częściowych,	Apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drzenie	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
		<p>zaburzenia funkcji psychomotorycznych, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, uspokojenie</p>	<p>zaburzenia mowy, nadaktywność psychomotoryczna, omdlenia, zaburzenia czucia, nadmierna produkcja śliny, nadmierna senność, afazja, powtarzanie słów, hipokinezja, dyskinezja, posturalne zawroty głowy, niska jakość snu, uczucie pieczenia, utrata czucia, węch opaczny, zespół mózdkowy, dyzestezja, upośledzenie smaku, stupor, niezdarność, aura migrenowa, brak smaku, dysgrafia, dysfazja, neuropatia obwodowa, stany przedomdleniowe, dystonia, mrowienie</p>	<p>samoistne, akinezja, brak reakcji na bodźce</p>	
<i>Zaburzenia oka</i>		<p>Nieostre widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia</p>	<p>Zmniejszona ostrość widzenia, mroczki, krótkowzroczność*, nieprawidłowe odczucia w oku*, suchość oka, światłowstręt, kurcz powiek, wzmożone łzawienie,</p>	<p>Ślepotą jednostronna, ślepotą przemijająca, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, obrzęk powiek*,</p>	<p>Jaskra z zamkniętym kątem *, zwyrodnienie płamki żółtej*, zaburzenia ruchu gałek ocznych</p>

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
			błyski, rozszerzenie źrenic, starczowzroczność	ślepotą zmierzchowa, niedowidzenie	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha,	Głuchota, głuchota jednostronna, głuchota neurosensoryczna, poczucie dyskomfortu w uchu, uszkodzenie słuchu		
<i>Zaburzenia serca</i>			Bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatania		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna zaczerwienienie, uderzenia gorąca	Zespół Raynauda	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błon śluzowych nosa, wodnisty wyciek z nosa	Duszność wysiłkowa, nadmierne wydzielanie z zatok przynosowych, dysfonia		Kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności, biegunka	Wymioty, zaparcia, bolesność w nadbrzuszu, niestrawność, ból brzucha, uczucie suchości w jamie ustnej, uczucie dyskomfortu w żołądku, parestezje w okolicy ust,	Zapalenie trzustki, choroba refluksowa, ból w dolnej części brzucha, niedoczulica okolicy ust, krwawienia z dziąseł, wzdęcie brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu, tkliwość w obrębie brzucha,		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
		zapalenie błony śluzowej żołądka, dyskomfort brzuszny	nadmierne wydzielanie śliny, ból w jamie ustnej, nieprzyjemny zapach z ust, ból języka		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Zapalenie wątroby, niewydolność wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Łysienie, wysypka, świąd	Brak potu, niedoczulica twarzy, pokrzywka, rumień, świąd uogólniony, wysypka plamkowa, przebarwienia skóry, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy	Zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*, patologiczny odór skórny, obrzęk wokół oczu*, lokalna pokrzywka	Toksyczna martwica naskórka *
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Artralgia, skurcze mięśni, bóle mięśni, drżenia mięśniowe, słabość mięśniowa, ból struktur mięśniowo-szkieletowych klatki piersiowej	Obrzęk stawów*, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból w boku, zmęczenie mięśni	Uczucie dyskomfortu w kończynach *	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Kamica nerkowa, częstomocz, dysuria	Kamienie w drogach moczowych, nietrzymanie moczu, krwiomocz, nagłe uczucie parcia na pęcherz, kolka nerkowa, ból nerki	Kamienie moczowodowe nerkowa kwasica cewkowa*	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenia erekcji, dysfunkcja seksualna	Anorgazmia, zaburzenia pobudzenia seksualnego, zaburzenia orgazmu, zmniejszenie doznań związanych z osiągnięciem orgazmu	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Gorączka, astenia, drażliwość, zaburzenia chodu, złe samopoczucie, apatia	Hipertermia, nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne*, spowolnienie, peryferyjne uczucie chłodu, uczucie upojenia, uczucie niepokoju	Kalcynoza	
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała*	Obecne kryształki w moczu, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanu sodu we krwi	
<i>Uwarunkowania społeczne</i>			Trudności w uczeniu się		
* zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu. Częstość ich występowania obliczona na podstawie danych z badania klinicznego.					

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, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel. + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Odnotowano przypadki przedawkowania topiramatu. Zaobserwowano następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe: drgawki, senność zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, zaburzenia psychiczne, letarg, zaburzenia koordynacji, stupor, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresje. W większości przypadków nie miały one ciężkich następstw klinicznych, ale odnotowano również zgony pacjentów po przedawkowaniu wielu leków, w tym topiramatu.

Leczenie

W razie ostrego przedawkowania topiramatu, kiedy lek został połknięty niedawno, należy natychmiast przeprowadzić płukanie żołądka lub wywołać wymioty. W badaniach *in vitro* dowiedziono, iż węgiel aktywny adsorbuje topiramat. Leczenie powinno być w odpowiedni sposób wspomagające, a pacjent dobrze nawodniony. Wykazano, iż hemodializa jest skutecznym środkiem eliminacji topiramatu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwmigrenowe, kod ATC: N03AX11

Topiramat jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego topiramatu ani zapobiegania migrenie nie jest znany. W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych w hodowli neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować przeciwpadaczkowe działanie topiramatu.

Potencjały czynnościowe wielokrotnie wywoływane przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramat w sposób czasowo zależny, wskazując na blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramat zwiększa częstość z jaką kwas γ -amino masłowy (GABA) aktywuje receptory GABA_A i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramat nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.

Działanie to nie było blokowane przez flumazenil - antagonistę benzodiazepin. Ponadto topiramat nie wydłużał czasu otwarcia kanałów, co odróżnia topiramat od barbituranów, które modulują receptory GABA_A.

Ponieważ profil działania przeciwpadaczkowego topiramatu różni się znacznie od działania benzodiazepin, topiramat może modulować czynność niewrażliwego na benzodiazepiny podtypu receptora GABA_A. Topiramat antagonizuje działanie kwasu kainowego w zakresie pobudzenia działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwasu kainowy/kwas α -amino-3-hydroksy-5-metyloisoksazolo-4-propionowego (AMPA) bez widocznego wpływu na aktywność kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramatu było zależne od stężenia w zakresie 1 μ M do 200 μ M, a minimalną aktywność stwierdzano dla stężeń od 1 μ M do 10 μ M.

Ponadto topiramatu jest inhibitorem niektórych izoenzymów anhidrazy węglanowej, lecz znacznie słabszym niż acetazolamid, znany inhibitor anhidrazy węglanowej. Ten efekt farmakologiczny nie wydaje się stanowić głównej składowej aktywności przeciwpadaczkowej topiramatu.

W badaniach na zwierzętach topiramatu wykazywał działanie przeciwdrgawkowe u szczurów i u myszy w testach drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny. Wykazywał również skuteczność w modelach padaczki u gryzoni, w tym przypadku spontanicznej padaczki u szczurów z napadami tonicznymi i napadami podobnymi do napadów *absence* oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych, pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedotlenieniem. Topiramatu tylko nieznacznie blokuje drgawki kloniczne wywołane przez pentetrazol, antagonistę receptora GABA_A.

Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że jednoczesne stosowanie topiramatu i karbamazepiny lub fenobarbitalu powoduje synergistyczne działanie przeciwdrgawkowe, natomiast w skojarzeniu z fenytoiną stwierdzono działanie addycyjne. W kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej nie stwierdzono korelacji między stężeniem topiramatu w osoczu i działaniem klinicznym. Nie stwierdzono tolerancji na topiramatu u ludzi.

Napady nieświadomości

Wyniki dwóch badań (CAPSS-326 i TOPMAT-ABS-001) dotyczące nieświadomości wykazały, że leczenie topiramatem nie zmniejsza częstości napadów nieświadomości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne topiramatu w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi wykazują jego długi okres półtrwania, liniową farmakokinetykę, wydalanie głównie przez nerki, brak znaczącego wiązania z białkami osocza i brak klinicznie aktywnych metabolitów.

Topiramatu nie jest silnym induktorem enzymów metabolizujących. Topiramatu może być stosowany niezależnie od posiłków i rodzaju pokarmu. Nie jest wymagane rutynowe monitorowanie stężenia topiramatu w osoczu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono występowania zależności między stężeniem topiramatu w osoczu a skutecznością terapeutyczną i częstością działań niepożądanych.

Wchłanianie

Topiramatu jest szybko i dobrze wchłaniany. Po doustnym podaniu 100 mg topiramatu zdrowym ochotnikom, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło 1,5 µg/ml i występowało w ciągu 2 do 3 godzin (T_{max}).

Na podstawie badania radioaktywności moczu, średni stopień wchłaniania po doustnym podaniu 100 mg topiramatu znakowanego ¹⁴C, wynosił co najmniej 81%. Nie wykazano znaczącego wpływu pokarmów na dostępność biologiczną topiramatu.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 13 do 17%. Stwierdzono występowanie słabych miejsc wiązania topiramatu na/w erytrocytach, które są wysycane, jeżeli *in vitro* stężenie topiramatu w osoczu jest większe niż 4 µg/ml. Objętość dystrybucji zmieniała się odwrotnie proporcjonalnie do dawki. Średnia względna objętość dystrybucji wynosiła od 0,8 do 0,55 l/kg po podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 100 do 1200 mg. Objętość dystrybucji zależy od płci, u kobiet objętość dystrybucji jest o około 50% mniejsza niż u mężczyzn. Jest to związane z większą procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie kobiet i nie ma następstw klinicznych.

Metabolizm

U zdrowych ochotników topiramatu nie jest intensywnie metabolizowany (ok. 20%). U pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwpadaczkowe o działaniu indukującym enzymy metabolizujące leki, topiramatu jest metabolizowany do 50%. Z osocza, moczu i kału wyizolowano i zidentyfikowano 6 metabolitów topiramatu powstających w wyniku hydroksylacji, hydrolizy lub łączenia z kwasem glukuronowym. Każdy metabolit występował w ilości mniejszej niż 3% całkowitej

aktywności promieniotwórczej wydzielanej po podaniu topiramatu znakowanego ^{14}C . Przebadano dwa metabolity o strukturze bardzo podobnej do topiramatu i stwierdzono, że wykazują one słabe działanie lub brak działania przeciwpadaczkowego.

Wydalanie

U ludzi topiramatu w postaci niezmienionej i jego metabolity są wydalone głównie przez nerki (co najmniej 81% podanej dawki). Około 66% dawki topiramatu znakowanego ^{14}C było wydalone w moczu w postaci nie zmienionej w okresie 4 dni. Po stosowaniu topiramatu w dawce 50 mg i 100 mg dwa razy na dobę, klirens nerkowy wynosił odpowiednio 18 ml/min i 17 ml/min. Istnieją dowody na wchłanianie zwrotne topiramatu w kanalikach nerkowych. Dane te potwierdzono w badaniach na szczurach, u których po jednoczesnym stosowaniu topiramatu i probenecydu stwierdzono zwiększenie nerkowego klirensu topiramatu. Po podaniu doustnym, klirens osoczowy u ludzi wynosi ok. 20 do 30 ml/min.

Topiramatu wykazuje niewielką międzyosobniczą różnicę w stężeniu w osoczu i w związku z tym charakteryzuje się dobrze przewidywalnymi właściwościami farmakokinetycznymi. Farmakokinetyka topiramatu jest liniowa. Po podawaniu topiramatu doustnie w dawkach jednorazowych od 100 do 400 mg zdrowym ochotnikom, klirens nerkowy był zawsze jednakowy, podczas gdy pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu zwiększało się wprost proporcjonalnie do dawki. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stan stacjonarny w osoczu uzyskiwano po 4 do 8 dni. U zdrowych ochotników po wielokrotnym podawaniu doustnym dwa razy na dobę po 100 mg topiramatu średnia wartość C_{\max} wynosiła 6,76 $\mu\text{g/ml}$. Podczas długotrwałego podawania dawek 50 mg lub 100 mg topiramatu dwa razy na dobę, średni osoczowy okres półtrwania wynosił około 21 godzin.

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min). Ponadto, klirens osoczowy topiramatu zmniejsza się także u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek. 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. Topiramatu jest skutecznie usuwany z osocza podczas hemodializy.

Klirens osoczowy topiramatu jest zmniejszony u pacjentów ze średnim lub ciężkimi 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 jest niezależny od dawki, natomiast stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększają się proporcjonalnie do zwiększenia dawki. U dzieci klirens jest jednak większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji krótszy. Tym samym, stężenie topiramatu w osoczu dla tej samej dawki w mg/kg masy ciała może być mniejsze u dzieci niż u osób dorosłych. Tak jak u osób dorosłych, pobudzenie enzymów wątrobowych przez leki przeciwpadaczkowe powoduje zmniejszenie stężeń topiramatu w surowicy w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach przedklinicznych wykazano, że u badanych gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki) topiramatu działa teratogenne. U myszy, topiramatu podawany w dawce 500 mg/kg masy ciała na dobę powodował zmniejszenie masy płodu oraz hamował proces kostnienia szkieletu, jednocześnie wykazując działania toksyczne na organizm matki. Całkowita liczba wad wrodzonych występujących

u płodu myszy wzrosła we wszystkich badanych grupach, którym podawano produkt w dawkach: 20, 100 i 500 mg/kg masy ciała na dobę.

U szczurów, zależną od dawki toksyczność występującą u matki i u zarodka/płodu (zmniejszona masa ciała płodu i (lub) hamowanie procesu kostnienia szkieletu) obserwowano w dawce do 20 mg/kg masy ciała na dobę, a w dawce równej lub większej niż 400 mg/kg masy ciała na dobę obserwowano dodatkowo działanie teratogenne (deformacja palców i kończyn). U królików wykazano zależność między dawką a toksycznością występującą u matki, w dawce do 10 mg/kg masy ciała na dobę. W dawce do 35 mg/kg masy ciała na dobę zaobserwowano toksyczność u płodu/zarodka (zwiększona śmiertelność) oraz po dawce 120 mg/kg masy ciała na dobę stwierdzono efekt teratogeny (deformacje żeber i kręgosłupa).

Zaobserwowano u szczurów i królików działanie teratogenne podobne do występującego po inhibitorach anhydrazy węglanowej, któremu nie towarzyszyły deformacje płodu u ludzi. Wykazano wpływ badanego produktu na wzrost (zmniejszona urodzeniowa masa ciała oraz zmniejszony przyrost masy ciała młodych karmionych mlekiem matki, która otrzymywała produkt w dawce 20 lub 100 mg/kg masy ciała na dobę w trakcie ciąży lub w okresie karmienia). Wykazano, że u szczurów topiramat przenika przez barierę łożyskową.

Topiramat podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas całego okresu rozwoju (odpowiadającego okresowi niemowlęcemu, dzieciństwu, wiekowi dojrzewania), wywoływał u dorastających szczurów podobne działanie toksyczne, jak u dorosłych osobników (zmniejszone przyjmowanie pokarmów skojarzone z zahamowaniem zwiększenia masy ciała, hipertrofia centralnej części zrazików wątrobowych). Nie wykazano istotnego wpływu leku na wzrost kości długich (goleń), na gęstość mineralną kości udowej, przedwczesne zaprzestanie karmienia oraz rozwój reprodukcyjny, zmiany neurologiczne (włącznie z wpływem na zdolności poznawcze, pamięć i koncentrację), krycie, płodność oraz parametry histerotomii.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

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

Otoczka:

Epiramat, 25 mg, tabletki powlekane: hypromeloza, polisorbata 80, talk, tytanu dwutlenek (E 171)

Epiramat, 50 mg, tabletki powlekane: hypromeloza, polisorbata 80, talk, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172)

Epiramat, 100 mg, tabletki powlekane: hypromeloza, polisorbata 80, talk, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172)

Epiramat, 200 mg, tabletki powlekane: hypromeloza, polisorbata 80, talk, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Epiramat, 25 mg, 50 mg, 100 mg, tabletki powlekane

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
28 tabletek (2 blistry po 14 sztuk)

Epiramat, 200 mg, tabletki powlekane

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku
28 tabletek (4 blistry po 7 sztuk)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg: pozwolenie nr 12582
50 mg: pozwolenie nr 12580
100 mg: pozwolenie nr 12581
200 mg: pozwolenie nr 12583

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.12.2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.12.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO