

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EPTIMAL; 25 mg, tabletki powlekane
EPTIMAL; 50 mg, tabletki powlekane
EPTIMAL; 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna. Każda tabletki powlekana zawiera odpowiednio: 14,5 mg lub 29,0 mg lub 58,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki wszystkich mocy produktu Eptimal są okrągłe, obustronnie wypukłe z wytłoczonym napisem po jednej stronie, o białym kolorze rdzenia. Tabletki posiadają następujące kolory oraz wytłoczone napisy, odpowiednio:

- tabletki 25 mg są białe z wytłoczonym napisem „25”
- tabletki 50 mg są żółte z wytłoczonym napisem „50”
- tabletki 100 mg są ciemnożółte z wytłoczonym napisem „100”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapia częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych u osób dorosłych, młodzieży i 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.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia ogólne

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

Tabletek powlekanych nie należy dzielić.

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

Produkt Eptimal może być podawany niezależnie od posiłków.

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

Monoterapia padaczki

Zalecenia ogólne

W przypadku odstawiania innych 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 Eptimal 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 tydzień. 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 na dobę do 200 mg na dobę 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 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 w wieku powyżej 6 lat)

Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie u dzieci należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej na leczenie. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od dawki od 0,5 do 1 mg/kg masy ciała podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Dawkę należy stopniowo zwiększać o 0,5 do 1 mg/kg masy ciała 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 6-16 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 najmniejszych 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 200 do 400 mg 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 rozdział 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i powyżej)

Zalecana całkowita dawka dobową produktu Eptimal 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 dziennych 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 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 jednodniowych. 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 dobowej wynoszącej 50 mg na dobę. Pacjenci otrzymywali produkt w całkowitej dawce dobowej do 200 mg. Chociaż u niektórych pacjentów dawka ta może być odpowiednia, zalecane jest, aby zwrócić szczególną uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Z powodu niewystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, produkt Eptimal (topiramat) nie jest zalecany do stosowania w leczeniu lub zapobieganiu atakom migreny u dzieci.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Eptimal w szczególnych grupach pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Topiramát należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 70$ 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 topiramát jest usuwany z osocza podczas hemodializy, w dniu przeprowadzania hemodializy powinna zostać podana dodatkowa dawka produktu Eptimal, 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

Topiramát 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Zapobieganie migrenie u kobiet w ciąży oraz u 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).

Tak 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 przebywania w wysokiej temperaturze może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8).

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 pokazała 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 podwójnie ślepą próbą zdarzenia samobójcze związane z przyjmowaniem produktu (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 pod kątem 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 tych 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 lub 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 wątroby

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

Nagła krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem

U pacjentów przyjmujących topiramatem zgłaszano wystąpienie zespołu składającego się z nagłej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem. Objawami zespołu są: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból gałki ocznej. W badaniach oftalmologicznych można stwierdzić: krótkowzroczność, spłycenie 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 tęczówki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączenia. Objawy pojawiają się zazwyczaj w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry z wąskim kątem, która rzadko występuje przed 40 rokiem życia, jaskrę wtórną z zamkniętym kątem 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 obniżenia ciśnienia w gałce ocznej. Działania te zwykle prowadzą do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nielezione podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, niezależnie od etiologii, może prowadzić do poważnych następstw, w tym do 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. zmniejszenie 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 ono 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 zmniejszało 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 kośćca 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 dojdzie do wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej, lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie terapii topiramatem (poprzedzone stopniowym redukowaniem dawek).

Topiramatu należy stosować ostrożnie u pacjentów z jednostkami chorobowymi lub leczonych w taki sposób, który stanowi czynnik ryzyka dla wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Uzupełnianie substancji odżywczych

U niektórych pacjentów wystąpić może utrata masy ciała podczas leczenia topiramatem. Zaleca się monitorowanie pacjentów przyjmujących topiramatu pod kątem utraty masy ciała. Jeżeli podczas leczenia u pacjenta wystąpi zmniejszenie masy ciała, można rozważyć zwiększenie ilości spożywanego pokarmu lub stosowanie diety uzupełniającej.

Nietolerancja laktozy

Produkt Eptimal 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 produktu Eptimal na inne leki przeciwpadaczkowe

Produkt Eptimal włączony do leczenia z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenobarbitalem, prymidonem) nie wpływa na stężenia tych leków w osoczu w stanie stacjonarnym. Wyjątek rzadko stanowią pacjenci, u których dodanie produktu Eptimal do leczenia fenytoiną sporadycznie może spowodować zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Możliwe, że spowodowane jest to hamowaniem aktywności swoistej izofornym 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 farmakokinetycznymi u pacjentów z padaczką wykazały, że dodanie topiramatu do leczenia lamotryginą nie wpływa na stężenia lamotryginy w stanie stacjonarnym w osoczu, po dawkach topiramatu od 100 do 400 mg na dobę. Ponadto, nie stwierdzono zmian stężenia topiramatu w stanie stacjonarnym w osoczu podczas odstawiania lamotryginy lub po jej odstawieniu (średnia dawka 327 mg na dobę).

Topiramát jest inhibitorem enzymu CYP2C19, a więc może wpywa na metabolizm innych związków metabolizowanych przez ten enzym (np. diazepam, imipramina, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na produkt Eptimal

Fenytoina i karbamazepina powodują zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu. Jednoczesne podawanie, a także odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny u pacjentów leczonych produktem Eptimal może powodowa konieczność dostosowywania dawki topiramatu. Dostosowywanie dawki należy prowadzi 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 produktu Eptimal. Interakcje produktu Eptimal z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) zostały zestawione w poniższej tabeli:

LPP stosowane razem z topiramatem	Stężenie LPP w osoczu	Stężenie topiramatu w osoczu
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

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 digoksyn, którym jednoczesnie podaje się lub odstawia produkt Eptimal, 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 produktu Eptimal jednoczesnie z alkoholem lub innymi lekami wpływającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum)

Obserwowano zmniejszoną skuteczność topiramatu, w wyniku zmniejszonego stężenia we krwi, podczas jednoczesnego stosowania topiramatu z preparatami dziurawca zwyczajnego. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających możliwość wystąpienia tej interakcji.

Doustne produkty antykoncepcyjne

W badaniu interakcji farmakokinetycznych ze złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi u zdrowych ochotniczek użyto produktu zawierającego 1 mg noretynodronu (NET) i

35 µg etynyloestradolu (EE). Równocześnie stosowany, jako jedyny lek przeciwpadaczkowy, topiramát w dawce od 50 do 200 mg na dobę nie powodował statystycznie istotnych zmian w średniej ekspozycji (pole pod krzywą - AUC) dla żadnego z komponentów produktu 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, topiramát (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. Choć w przedziale dawek topiramatu od 200 do 800 mg na dobę (u pacjentek z padaczką) zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na EE, nie stwierdzono istotnych, zależnych od dawki zmian w ekspozycji na EE dla dawek od 50 do 200 mg na dobę (u zdrowych ochotniczek). Nie jest znane kliniczne znaczenie obserwowanych zmian. U pacjentek stosujących jednocześnie z topiramatem złożone, doustne produkty 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 częstoci krwawień miesięczkowych. Skuteczność antykoncepcji u tych pacjentek może być zmniejszona, nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe.

Lit

U zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie (wartości AUC o 18%) układowej ekspozycji na lit podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w dawce 200 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi 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 zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wykazały podobne wyniki. Podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w zwiększonych dawkach, wynoszących 100, 250 i 400 mg na dobę stwierdzono zmniejszenie układowej ekspozycji (zmniejszenie wartości AUC w stanie stacjonarnym o 16% i 33%, odpowiednio po dawkach 250 i 400 mg na dobę) na rysperydon (podawany w dawkach wynoszących od 1 do 6 mg na dobę). Jednakże różnice w wartości AUC dla całej aktywnej frakcji między leczeniem samym rysperydonem oraz leczeniem skojarzonym z topiramatem nie były istotne statystycznie. 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 topiramát. 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 interakcji z innymi lekami prowadzonymi z udziałem zdrowych ochotników oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne HCTZ (stosowanego w dawce 25 mg raz na dobę) i topiramatu (stosowanego w dawce 96 mg co 12 godzin), zarówno wówczas, gdy leki te były stosowane pojedynczo, jak i 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 jest znane. 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_{max}) oraz średnie wartości pola pod krzywą zależności stężenia metforminy w osoczu od czasu (AUC_{0-12h}) dla metforminy zwiększyły się odpowiednio o 18% i 25%, podczas gdy klirens leku zmniejszył się o 20%, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem. Topiramat nie wpływał na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego (t_{max}) metforminy. Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne. Po doustnym podaniu topiramatu, gdy podawany jest on 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 produkt Eptimal jest dodawany lub wycofywany z terapii.

Pioglitazon

W badaniu interakcji leków 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 13% i 16% odpowiednio wartości $C_{max,SS}$ i $AUC_{\tau,SS}$ w odniesieniu do aktywnego hydroksymetabolitu, jak również zmniejszenie o 60% wartości $C_{max,SS}$ i $AUC_{\tau,SS}$ w odniesieniu do aktywnego ketometabolitu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Jeżeli produkt Eptimal jest dołączany do leczenia pioglitazonem lub pioglitazon jest dodawany do leczenia produktem Eptimal, 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

Produkt Eptimal stosowany jednocześnie z innymi środkami mogącymi wywołać kamicy nerkową może zwiększać ryzyko jej wystąpienia. Podczas stosowania produktu Eptimal 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. Związek pomiędzy zwiększeniem stężenia amoniaku we krwi z monoterapią topiramatem lub leczeniem skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi nie został ustalony.

Dodatkowe badania na temat farmakokinetycznych interakcji leku

Przeprowadzono badania kliniczne w celu oceny potencjalnych interakcji farmakokinetycznych między topiramatem i innymi lekami. Podsumowanie zmian dotyczących średniego stężenia maksymalnego (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 w odniesieniu do zmniejszonej ilości metabolitu	NB
Propranolol	↔ 17% zwiększenie wartości C_{max} dla 4-OH-propranololu (topiramat 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
Pizotifen	↔	↔
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 (topiramat 50 mg co 12 godzin) ^b	↔

^a% zmiany wartości średniego stężenia maksymalnego C_{max} lub pola powierzchni pod krzywą stężeń (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

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

Dane uzyskane z dwóch rejestrów: UK Pregnancy Register oraz North American Antiepileptic Pregnancy Registry (NAAED) wykazały, że u niemowląt narażonych na działanie topiramatu w monoterapii w trakcie pierwszego trymestru ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest większe (wady twarzoczaszki jak rozszczep warg/podniebienia, spodziectwo i nieprawidłowości obejmujące różne układy organizmu). Dane uzyskane z rejestru ciąży NAAED, w trakcie monoterapii topiramatem, wykazały blisko 3-krotnie większą częstość wystąpienia poważnych wad wrodzonych w porównaniu z grupą odniesienia nie przyjmującą leków przeciwpadaczkowych. Ponadto, odnotowano wzrost częstości urodzeń niemowląt z małą masą urodzeniową (< 2500 gramów) po leczeniu topiramatem w stosunku do grupy odniesienia.

Dodatkowo dane z rejestrów i wyniki innych badań sugerują 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.

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 topiramát jest w znacznym stopniu wydzielany z mlekiem matki. Ponieważ wiele leków 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

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

Wskazanie w zapobieganiu migrenie

Topiramát 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

Topiramát wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Topiramát 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 i obsługujących maszyny, zwłaszcza do czasu ustalenia indywidualnej reakcji pacjenta na produkt.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania topiramatu ustalono na podstawie informacji pochodzących z bazy danych badań klinicznych obejmującej 4111 pacjentów (3182 leczonych topiramatem i 929 placebo), którzy wzięli udział w 20 badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą oraz z danych na temat 2847 pacjentów uczestniczących w 34 badaniach z otwartą próbą. Badanie dotyczyło zastosowania topiramatu w terapii uzupełniającej pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, częściowych napadów padaczkowych i napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-a-

Gastauta 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 porejestracyjnym (oznaczone “*”) zostały wymienione według częstości ich występowania w badaniach klinicznych w tabeli zamieszczonej poniżej. Uszeregowane są one pod względem następującej częstości występowania:

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 od obserwowanej dla placebo w kontrolowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą dla topiramatu stosowanego w co najmniej jednym wskazaniu) są następujące: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, bradyfrenia, 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 kontrolowanych badań z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, obejmują: zmniejszony apetyt, zwiększony apetyt, kwasicę hiperchloremiczną, hipokaliemię, zaburzenia zachowania, napady agresji, apatię, zaburzenia zasypiania, 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 kontrolowanych badań z podwójnie ślełą próbą obejmują: eozynofilię, nadaktywność psychoruchową, zawroty głowy, wymioty, hipertermię, gorączkę i trudności w uczeniu się.

Tabela: Działania niepożądane topiramatu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenia nosogardła *				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Leukopenia, trombocytopenia, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia	Neutropenia *	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			Obrzęk alergiczny *, obrzęk

					spojó- wek*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	Kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, polidypsja	Kwasica hiperchloremiczna	
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Spowolnienie procesów myślowych, bezsenność, zaburzenie ekspresji mowy, lęk, stan splątania, dezorientacja, agresja, nagle zmieniony nastrój, podniecenie, chwiejny nastrój, nastrój depresyjny, gniew, nieprawidłowe zachowanie	Myśli samobójcze, próby samobójcze, omamy, zaburzenia psychotyczne, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, apatia, brak spontanicznej mowy, zaburzenia snu, chwiejność afektu, obniżenie libido, niepokój ruchowy, płacz, zacinanie się w mowie, euforyczny nastrój, paranoja, perseweracja, lęk napadowy, płaczliwość, trudności z czytaniem, bezsenność w początkowej fazie snu, płaski afekt, nieprawidłowe myślenie, utrata libido, obojętność, bezsenność w środkowej fazie snu rozproszenie uwagi, wczesne budzenie się rano, ataki lęku, podwyższony nastrój	Mania, zaburzenia lękowe, poczucie braku nadziei/rozpaczy*, hipomania	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, senność, zawroty głowy	Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia kognitywne, upośledzenie	Zmniejszony poziom świadomości, drgawki typu <i>grand mal</i> , uszkodzenie pola widzenia, zespół napadów	Apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne,	

		umysłowe, zaburzenia funkcji psychomotorycznych, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, uspokojenie	częściowych, zaburzenia mowy, nadaktywność psychomotoryczna omdlenia, zaburzenia czucia, nadmierne wytwarzanie śliny, nadmierna senność, afazja, powtarzanie, 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	akinezja, brak reakcji na bodźce	
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia	Zmniejszona ostrość widzenia, mroczki, krótkowzroczność*, nieprawidłowe odczucia w oku*, suchość oka, światłowstę, kurcz powiek, wzmożone łzawienie, błyski, rozszerzenie źrenic, starczowzroczność	Ślepotą jednostronna, ślepotą przemijającą, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, obrzęk powiek*, ślepotą zmierzchowa, niedowidzenie	Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*, Zwrodnienie płamki żółtej*, zaburzenia ruchu gałek ocznych*
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha	Głuchota, głuchota jednostronna, głuchota neurosensoryczna, poczucie dyskomfortu w uchu, uszkodzenie słuchu		

Zaburzenia serca			Bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatania		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie, uderzenia gorąca	Zespół Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błon śluzowych nosa, wodnisty wyciek z nosa	Duszność wysiłkowa, nadmierne wydzielanie z zatok przynosowych, dysfonia		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka	Wymioty, zaparcia, bolesność w nadbrzuszu, niestrawność, ból brzucha, uczucie suchości w jamie ustnej, uczucie dyskomfortu w żołądku, parestezje w okolicy ust, zapalenie błony śluzowej żołądka, dyskomfort brzuszny	Zapalenie trzustki, wzdęcia, choroba refluksowa, ból w dolnej części brzucha, niedoczulica okolicy ust, krwawienia z dziąseł, wzdęcie brzucha, dyskomfort w nadbrzuszu, tkliwość w obrębie brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, ból w jamie ustnej, nieprzyjemny zapach z ust, ból języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby, niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, wysypka, świąd	Brak potu, niedoczulica twarzy, pokrzywka, rumień, świąd uogólniony, wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona *, rumień wielopostaciowy *, nieprzyjemny zapach skóry, obrzęk wokół	Toksyczna nekroliza naskórka *

			plamkowa, przebarwienia skóry, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy	oczu [*] , lokalna pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Artralgia, skurcze mięśni, bóle mięśni, drżenia mięśniowe, słabość mięśniowa, ból struktur mięśniowo-szkieletowych klatki piersiowej	Obrzęk stawów [*] , sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból w boku, zmęczenie mięśni	Uczucie dyskomfortu w kończynach [*]	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa, częstomocz, dyzuria	Kamica dróg moczowych, nietrzymanie moczu, krwiomocz, nagłe uczucie parcia na pęcherz, kolka nerkowa, ból nerki	Kamienie moczowodowe, nerkowa kwasica cewkowa [*]	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji, dysfunkcja seksualna		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Gorączka, astenia, drażliwość, zaburzenia chodu, samopoczucie odbiegające od normy, złe samopoczucie, apatia	Hipertermia, nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne [*] , spowolnienie, peryferyjne uczucie chłodu, uczucie upojenia, uczucie niepokoju	Obrzęk twarzy, kalcynoza	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała [*]	Obecność kryształków w moczu, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek, zwiększenie aktywności enzymów	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanu sodu we krwi	

			wątrobowych		
Uwarunkowania społeczne			Trudności w uczeniu się		

* zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu topiramatu do obrotu. Częstość ich występowania została obliczona na podstawie danych z badań klinicznych.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

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

Przedawkowanie topiramatu może spowodować ciężką kwasicę metaboliczną (patrz punkt 4.4.).

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Topiramat jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Nie jest znany dokładny mechanizm działania topiramatu przeciw padaczce i w profilaktyce migreny.

W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych w hodowli neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować przeciwpadaczkowe działanie topiramatu.

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

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. Topiramát antagonizuje działanie kwasu kainowego w zakresie pobudzenia działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwas kainowy/kwas α -amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego (AMPA) bez widocznego wpływu na aktywność N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) w podtypie receptora NMDA. To działanie topiramatu było zależne od stężenia w zakresie od 1 μ M do 200 μ M, a minimalną aktywność stwierdzano dla stężeń od 1 μ M do 10 μ M.

Ponadto topiramát 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 topiramát wykazywał działanie przeciwdrgawkowe u szczurów i u myszy w testach drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny. Wykazywał również skuteczność w modelach padaczki u gryzoni, w tym w przypadku spontanicznej padaczki u szczurów z napadami tonicznymi i napadami podobnymi do napadów *absence* oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych, wywołanych pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedotlenieniem. Topiramát 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 topiramát u ludzi.

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.

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

Wchłanianie

Topiramát jest szybko i dobrze wchłaniany. Po doustnym podaniu 100 mg topiramatu zdrowym ochotnikom maksymalne stężenie w osoczu (C_{\max}) wynosiło 1,5 μ g/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 pokarmu 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 było większe niż 4 μ g/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 nie wykazują działania przeciwpadaczkowego.

Eliminacja

U ludzi topiramatu w postaci niezmienionej i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki (co najmniej 81% podanej dawki). Około 66% dawki topiramatu znakowanego ^{14}C było wydalone w moczu w postaci niezmienionej w okresie 4 dni. Po stosowaniu topiramatu w dawce 50 mg i 100 mg dwa razy na dobę, klirens nerkowy wynosił odpowiednio 18 ml/min i 17 ml/min. Istnieją dowody na 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 około 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 dniach. U zdrowych ochotników po wielokrotnym podawaniu doustnym dwa razy na dobę 100 mg topiramatu średnia wartość C_{max} wynosiła 6,76 $\mu\text{g/ml}$. Po wielokrotnym podawaniu dawek 50 mg lub 100 mg topiramatu dwa razy na dobę średni osoczowy okres półtrwania wynosił około 21 godzin. Po wielokrotnym stosowaniu topiramatu w dawkach od 100 do 400 mg dwa razy na dobę jednocześnie z fenytoiną lub karbamazepiną, stwierdzono zależne od dawki zwiększenie stężenia topiramatu w osoczu.

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 70 ml/min). W rezultacie, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniu określonej dawki topiramatu jego stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym może być większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek wymagają więcej czasu do uzyskania stanu stacjonarnego dla każdej dawki. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się zastosowanie połowy zwykle stosowanej dawki początkowej i podtrzymującej.

Topiramatu jest skutecznie usuwany z osocza podczas hemodializy. Wydłużony czas trwania hemodializy może skutkować zmniejszeniem stężenia topiramatu poniżej stężenia wymaganego do utrzymania działania przeciwpadaczkowego. Może być konieczne podawanie dodatkowej dawki topiramatu, aby uniknąć szybkich spadków stężenia topiramatu w osoczu podczas hemodializy. Przy dostosowywaniu należy brać pod uwagę: 1) czas trwania dializy, 2) szybkość klirensu systemu dializacyjnego i 3) rzeczywisty klirens nerkowy topiramatu u pacjenta poddawanego dializie.

Klirens osoczowy topiramatu zmniejsza się o około 26% u pacjentów ze średnimi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego topiramatu należy stosować z ostrożnością 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 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 topiramate 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) topiramate działa teratogenne. U myszy, topiramate podawany w dawce 500 mg/kg masy ciała na dobę powodował zmniejszenie masy płodu oraz hamował proces kostnienia szkieletu, przy jednoczesnym wystąpieniu działania toksycznego na organizm matki. Całkowita liczba wad wrodzonych występujących u płodu myszy wzrosła we wszystkich badanych grupach, którym podawano produkt w dawkach: 20, 100 i 500 mg/kg masy ciała na dobę.

U szczurów, dawko-zależną 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 dawkowaniem a toksycznością występującą u matki, w dawce do 10 mg/kg masy ciała na dobę. W dawce do 35 mg/kg masy ciała na dobę zaobserwowano toksyczność u płodu/zarodka (zwiększona śmiertelność) oraz po dawce 120 mg/kg masy ciała na dobę stwierdzono efekt teratogeny (deformacje żeber i kręgosłupa).

Zaobserwowane u szczurów i królików działanie teratogenne było podobne do występującego po inhibitorach anhidrazy węglanowej, któremu nie towarzyszyły deformacje płodu u ludzi. Wpływ na wzrost był wykazany przez zmniejszoną wagę urodzeniową oraz zmniejszony przyrost masy ciała młodych karmionych mlekiem matek, otrzymujących produkt w dawce 20 lub 100 mg/kg masy ciała na dobę w trakcie ciąży lub w okresie karmienia. Wykazano, że u szczurów topiramate przenika przez barierę łożyskową.

Topiramate podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas całego okresu rozwoju (okres niemowlęcy, dzieciństwo, wiek dojrzewania), wywoływał u dorastających szczurów podobne działanie toksyczne, jak u dorosłych osobników (zmniejszone przyjmowanie pokarmów skojarzone z zahamowaniem zwiększenia masy ciała, hipertrofia centralnej części zrazików wątrobowych).

Nie wykazano istotnego wpływu leku na wzrost kości długich (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 oraz parametry hysterotomii.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki 25 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ C
Magnezu stearynian
Advantia - kolor biały zawiera:
Hydroksypropylometyloceluloza
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E 171)

Tabletki 50 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ C
Magnezu stearynian
Advantia - kolor żółty zawiera:
Hydroksypropylometyloceluloza
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tabletki 100 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ C
Magnezu stearynian
Advantia - kolor ciemnożółty zawiera:
Hydroksypropylometyloceluloza
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek w blistrze OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

30 tabletek powlekanych (3 blistry) lub 60 tabletek powlekanych (6 blistrów) w tekturowym pudełku.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO