

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topiramate Neuraxpharm, 50 mg, tabletki powlekane
Topiramate Neuraxpharm, 100 mg, tabletki powlekane
Topiramate Neuraxpharm, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg topiramatu.
Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mg topiramatu.
Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg topiramatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

jedna tabletki powlekana 50 mg zawiera 12 mg laktozy jednowodnej;
jedna tabletki powlekana 100 mg zawiera 24 mg laktozy jednowodnej;
jedna tabletki powlekana 200 mg zawiera 48 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Topiramate Neuraxpharm, 50 mg, tabletki powlekane: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach, z oznakowaniem „10” i „32” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie.

Topiramate Neuraxpharm, 100 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach.

Topiramate Neuraxpharm, 200 mg, tabletki powlekane: brzoskwiniowego koloru, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach, z oznakowaniem „10” i „34” po jednej stronie i „200” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLWE 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 leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta.

Topiramate jest wskazany w zapobieganiu migrenowym bólowi głowy u osób dorosłych, po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Topiramate nie jest wskazany do leczenia ostrego bólu głowy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Nie ma konieczności kontrolowania stężeń topiramatu w osoczu w celu optymalizacji leczenia produktem Topiramate Neuraxpharm. W rzadkich przypadkach, jeśli produkt Topiramate Neuraxpharm stosowany jest jako lek 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 Topiramate Neuraxpharm.

U pacjentów z atakami padaczki lub bez w wywiadzie lekarskim, leki przeciwpadaczkowe, w tym topiramate, należy odstawiać stopniowo, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia, bądź zwiększenia częstości napadów padaczki. W badaniach klinicznych dorosłych dawki dobowe były zmniejszane w tygodniowych odstępach czasu, o 50-100 mg u osób dorosłych z epilepsją i o 25-50 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 2-8 tygodni.

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 Topiramate Neuraxpharm (topiramatu) 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 mg 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 topiramatu w monoterapii u dorosłych wynosi od 100 mg na dobę 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 zaburzenia czynności 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 Lennox-Gastauta).

Dorośli

Stosowanie produktu należy rozpocząć od dawki 25-50 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 25-50 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 200-400 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 zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i powyżej)

Zalecana całkowita dawka dobową produktu Topiramate Neuraxpharm (topiramatum) 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 migrenowym bólowi głowy wynosi 100 mg na dobę podawanych w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanych na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę można zwiększać o 25 mg na dobę, w odstępach jednotygodniowych. Jeśli pacjent nie toleruje powyższego schematu zwiększania dawki, można ją zwiększać w dłuższych odstępach czasu.

U niektórych pacjentów z powodzeniem stosowano produkt w całkowitej dawce dziennej 50 mg na dobę. Pacjenci otrzymywali produkt w całkowitej dawce dziennej do 200 mg na dobę. Chociaż dla niektórych pacjentów dawka ta może być korzystna, zalecane się zwrócić szczególną uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Z powodu niewystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, produkt Topiramate Neuraxpharm (topiramat) nie jest zalecany do leczenia lub zapobiegania atakom migreny u dzieci.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Topiramate Neuraxpharm w szczególnych grupach pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Topiramate należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min), ze względu na zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy dla 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 topiramate jest usuwany z osocza podczas hemodializy, w dniu przeprowadzania hemodializy powinna zostać podana dodatkowa dawka produktu Topiramate Neuraxpharm, 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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt Topiramate Neuraxpharm jest dostępny w postaci tabletek powlekanych do podawania doustnego.

Produkt Topiramate Neuraxpharm może być podawany niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

Profilaktyka migreny u kobiet w ciąży oraz u kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują wysoce 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 (patrz punkt 4.2).

Jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, podczas przyjmowania topiramatu, u niektórych pacjentów 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 leczenia topiramatem bardzo ważne jest przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów. Odpowiednie 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).

Zmniejszone pocenie

Podczas stosowania topiramatu zgłaszano przypadki zmniejszonego pocenia się. Zmniejszone pocenie się i podniesiona temperatura ciała mogą wystąpić szczególnie u małych dzieci narażonych na działanie wysokich temperatur zewnętrznych.

Zaburzenia nastroju/depresja

Podczas leczenia topiramatem 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 częstości występowania 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 związane z samobójstwem (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 rozważyć odpowiednie leczenie. 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 tworzenia się kamieni nerkowych i związanych z tym objawów towarzyszących, jak np.: kolka nerkowa, bóle w okolicy lędźwiowej czy w boku.

Czynnikami ryzyka kamicy nerkowej są: wcześniejsze występowanie kamieni w wywiadzie, kamica w wywiadzie rodzinnym i hiperkalciuria (nadmierne wydalenie 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.

Upośledzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $CL_{CR} \leq 70$ ml/min) topiramatem należy stosować ostrożnie, ze względu na obniżony klirens osoczowy i nerkowy dla topiramatu. Szczegółowe zalecenia dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Upośledzenie czynności wątroby

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

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

U pacjentów przyjmujących topiramatem 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, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie) oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Rozszerzenie źrenicy może występować lub nie. Zespół ten może być związany z wysiękiem nadržęskowym (nad ciałakiem rzęskowym) powodującym przesunięcie do przodu soczewki i łąeczkówki, co powoduje powstanie wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy pojawiają się zazwyczaj w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry z zamkniętym 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 zastosowanie odpowiednich środków do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. To postępowanie zazwyczaj prowadzi do obniżenia ciśnienia w gałce ocznej. Nielezione podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, niezależnie od etiologii, może prowadzić do poważnych następstw, w tym całkowitej utraty wzroku.

U pacjentów z zaburzeniami wzroku w wywiadzie należy rozważyć, czy leczenie topiramatem jest dla nich odpowiednie.

Zaburzenia pola widzenia

U pacjentów przyjmujących topiramatem zgłaszano zaburzenia pola widzenia niezależne od podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego. W badaniach klinicznych większość tych zdarzeń ustępowała po odstawieniu topiramatu. W razie wystąpienia zaburzeń pola widzenia kiedykolwiek w trakcie terapii topiramatem, należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

Kwasica metaboliczna

Z leczeniem topiramatem związane jest występowanie hiperchloremicznej kwasicy metabolicznej z prawidłową luką anionową (tzn. zmniejszenie stężenia dwuwęglanów w surowicy poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych, przy braku zasadowicy oddechowej). Zmniejszenie stężenia wodorowęglanu w surowicy jest spowodowane hamującym działaniem topiramatu na nerkową anhidrazę węglanową. Na ogół zmniejszenie stężenia wodorowęglanu w surowicy występuje we wczesnej fazie leczenia, choć może pojawić się w dowolnym jego momencie. Spadek jest zwykle niewielki 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 u pacjentów stężenie wodorowęglanu w surowicy spadało 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 czy niektóre produkty lecznicze) mogą potęgować działanie topiramatu zmniejszające stężenia wodorowęglanu w surowicy.

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

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowolnić tempo wzrostu. Nie badano systematycznie wpływu topiramatu na wzrost następstwa dotyczące układu kostnego w populacjach dzieci ani dorosłych.

W zależności od choroby podstawowej podczas leczenia topiramatem zaleca się odpowiednie badania obejmujące oznaczenie stężenia wodorowęglanu w surowicy. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (np.: głęboki oddech Kussmaul'a, duszność, jadłowstręt, nudności, wymioty, nadmierne zmęczenie, częstoskurcz lub zaburzenia rytmu serca), wskazujących na kwasicę metaboliczną, zaleca się zbadanie stężenia wodorowęglanu w osoczu. 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 predyspozycją do kwasicy metabolicznej, lub u których prowadzi się leczenie, stanowiące czynnik ryzyka dla wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Zaburzenia procesów poznawczych

Zaburzenia procesów poznawczych w padaczkę są wieloczynnikowe i mogą wynikać z podłoża etiologicznego padaczki oraz leczenia przeciwpadaczkowego. Opisywano przypadki zaburzeń procesów poznawczych u dorosłych podczas leczenia topiramatem, które wymagały zmniejszenia dawkowania lub odstawienia leczenia. Jednakże nie ma wystarczających badań dotyczących wpływu topiramatu na procesy poznawcze u dzieci i wymaga to dalszych badań.

Suplementy diety

U niektórych pacjentów wystąpić może utrata masy ciała podczas leczenia topiramatem. Zaleca się monitorowanie masy ciała u pacjentów przyjmujących topiramatu. Jeżeli podczas leczenia u pacjenta występuje zmniejszanie się masy ciała podczas leczenia topiramatem, można podawać suplementy diety lub zwiększyć ilość spożywanego pokarmu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Topiramatu podawany kobietom w ciąży może działać szkodliwie i hamować rozwój płodu (niedobór masy ciała w stosunku do wieku ciążowego i mała urodzeniowa masa ciała). Dane z rejestru ciąży z Ameryki Północnej (NAAED, ang. *North American Antiepileptic Drug*) dotyczące monoterapii

topiramatem wykazały około 3-krotnie większą częstość występowania dużych wad wrodzonych (4,3%), w porównaniu z referencyjną grupą nieotrzymującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Ponadto dane z innych badań wskazują, że w porównaniu z monoterapią występuje zwiększone ryzyko działania teratogenne związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej.

Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem u kobiety w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy i zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej (patrz punkt 4.5). Pacjentkę należy szczegółowo poinformować o ryzyku związanym ze stosowaniem topiramatu w czasie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nietolerancja laktozy

Produkt Topiramate Neuraxpharm zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy i 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 przypadki pacjentów, u których dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną sporadycznie powodowało zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Możliwe, że przyczyną jest hamowanie aktywności swoistej izoforny polimorficznego enzymu cytochromu P450 (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).

Topiramate jest inhibitorem enzymu CYP2C19, a więc może wchodzić w interferencję z innymi związkami metabolizowanymi przez ten enzym (np. diazepam, imipramina, moklobemid, proganil, omeprazol).

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na Topiramate Neuraxpharm

Fenytoina i karbamazepina powodują zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu. Jednoczesne podawanie, a także odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny u pacjentów leczonych produktem Topiramate Neuraxpharm może powodować konieczność dostosowywania dawki topiramatu. Dostosowywanie 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 produktu Topiramate Neuraxpharm. Skutki tych interakcji zestawiono w poniższej tabeli:

LPP stosowane razem z topiramatem	Stężenie LPP w osoczu	Stężenie produktu Topiramate Neuraxpharm w osoczu
Fenytoina	↔**	↓

Karbamazepina	↔	↓
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NB
Primidon	↔	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 topiramat, zaleca się rutynowe monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy.

Leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Jednoczesne podawanie topiramatu i alkoholu lub innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy nie było przedmiotem badań klinicznych. Zaleca się, aby nie stosować produktu Topiramate Neuraxpharm jednocześnie z alkoholem lub innymi lekami wpływającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum).

Podczas jednoczesnego stosowania topiramatu z produktami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego może dojść do zmniejszenia stężenia topiramatu we krwi prowadzącego do utraty skuteczności. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających możliwość wystąpienia tej interakcji.

Doustne środki 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, produkt Topiramate Neuraxpharm, 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 obniżona w stopniu statystycznie istotnym, w przypadku podawania produktu Topiramate Neuraxpharm 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, produkt Topiramate Neuraxpharm (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) 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 produktem Topiramate Neuraxpharm złożone, doustne produkty antykoncepcyjne, należy liczyć się ze obniżoną

skutecznością działania antykoncepcyjnego oraz z częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentki stosujące środki antykoncepcyjne zawierające estrogen powinny zgłaszać wszelkie zmiany w rytmie krwawień miesięczkowych. Skuteczność antykoncepcji u tych pacjentek może być obniżona, 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 niezmieniona; 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 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). Jednakże różnice w wartości AUC dla całej cząsteczki 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 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. Laboratoryjne badania kliniczne wskazały także na 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}) dla metforminy zwiększyło się o 18% a średnie wartości pola pod krzywą

zależności stężenia metforminy w osoczu od czasu (AUC_{0-12h}) zwiększyło się odpowiednio o 25%, podczas gdy klirens leku zmniejszył się o 20%, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem.

Topiramate nie wpływał na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego (t_{max}) metforminy. Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy nie jest oczywiste. 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 nie jest oczywiste.

Należy zwrócić szczególną uwagę na właściwe monitorowanie parametrów cukrzycy u pacjentów leczonych metforminą, gdy topiramate 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 topiramate 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 dołącza się produkt Topiramate Neuraxpharm do leczenia pioglitazonem lub pioglitazon dodaje się do leczenia produktem Topiramate Neuraxpharm, należy zwracać szczególną uwagę podczas rutynowych kontroli u pacjentów z cukrzycą.

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-transhydroksygliburyd (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 podczas rutynowych kontroli u pacjentów z cukrzycą.

Inne rodzaje interakcji

Środki predysponujące do wystąpienia kamicy nerkowej

Topiramate stosowany jednocześnie z innymi środkami mogącymi wywołać kamicy nerkową może zwiększać ryzyko jej wystąpienia. Podczas stosowania produktu Topiramate Neuraxpharm 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 objawy podmiotowe i przedmiotowe mijały po przerwaniu 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 $<35^{\circ}$, zarówno ze współistniejącą hiperamonemią jak i bez hiperamonemii. To działanie niepożądane może wystąpić u pacjentów stosujących jednocześnie topiramat z kwasem walproinowym podczas rozpoczynania leczenia topiramatem lub po zwiększeniu dawki dobowej topiramatu.

Dodatkowe badania na temat 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 obniżonej 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 pod krzywą AUC w odniesieniu do monoterapii w %

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

NB = nie badano

*DEA = deacetylodiltiazem, DEM = N-demetylodiltiazem

^b AUC flunaryzyny zwiększa się o 14% u osób przyjmujących flunaryzynę w monoterapii. Zwiększenie ekspozycji może być spowodowane akumulacją leku podczas osiągnięcia stanu stacjonarnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i LPP

Należy udzielać specjalistycznych porad kobietom w wieku rozrodczym. Potrzeba stosowania LPP powinna zostać zweryfikowana, gdy kobieta planuje zajść w ciążę. U kobiet z padaczką należy unikać nagłego odstawiania LPP, gdyż może to prowadzić do przełomu napadów, które mogą mieć poważne następstwa dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

Jeśli tylko to możliwe, preferuje się monoterapię, gdyż leczenie wieloma LPP może wiązać się z większym ryzykiem wad wrodzonych niż podczas monoterapii, w zależności od zastosowanych dodatkowych leków przeciwpadaczkowych.

Ryzyko związane z topiramatem

Topiramate wykazywał działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików (patrz punkt 5.3). U szczurów topiramate przenika przez barierę łożyskową. U ludzi topiramate przenika przez barierę łożyska i twierdzono podobne stężenia we krwi pępowinowej i krwi matki.

Dane kliniczne pochodzące z rejestru ciąż wskazują, że u dzieci, które były narażone na topiramate występuje:

- Zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych (w szczególności rozszczep wargi/podniebienia, spodiectwo i anomalie dotyczące różnych systemów organizmu) w wyniku ekspozycji w czasie pierwszego trymestru ciąży. Dane z rejestru ciąż dotyczące leków przeciwpadaczkowych z Ameryki Północnej wykazały dla monoterapii topiramatem około 3 razy większą częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych (4,3%) w porównaniu z grupą referencyjną nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Ponadto dane z innych badań wskazują na zwiększone ryzyko działań teratogennych związanych ze stosowaniem LPP w terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią; Stwierdzone ryzyko było zależne od dawki; działanie stwierdzano po wszystkich dawkach. U leczonych topiramatem kobiet, które mają dziecko z wadą wrodzoną, ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest zwiększone w kolejnych ciążach, jeśli są narażone na topiramate.
- Zwiększona częstość małej urodzeniowej masy ciała (<2500 gramów) w porównaniu z grupą referencyjną.
- Zwiększona częstość wolniejszego rozwoju płodu w odniesieniu do wieku ciążowego (ang: SGA, *small for gestational age*; definiowanego jako masa ciała poniżej 10. percentyla w przeliczeniu do wieku ciążowego, stratyfikowanego w zależności od płci). Długoterminowych następstw SGA nie udało się określić.

Wskazania w leczeniu padaczki

U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się rozważenie alternatywnych opcji leczenia. Zaleca się, by kobiety w wieku rozrodczym stosowały wysoce skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.5). Pacjentka musi otrzymać pełne informacje o znanym ryzyku wystąpienia niekontrolowanych napadów padaczkowych w ciąży oraz potencjalnym zagrożeniu dla płodu wynikającym ze stosowania produktu leczniczego. Jeśli kobieta planuje zajść w ciążę, zaleca się wcześniejszą konsultację z lekarzem, by zweryfikować terapię i rozważyć inne opcje leczenia. W razie przyjmowania topiramatu podczas pierwszego trymestru ciąży należy prowadzić dokładną obserwację prenatalną.

Wskazanie w profilaktyce migreny

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

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie topiramatu do mleka. Przenikanie topiramatu do mleka kobiecego nie oceniano w trakcie kontrolowanych badań. Ograniczone dane od pacjentek wskazują, że topiramate znacznym stopniu przenika do mleka kobiecego. Objawy obserwowane u noworodków lub niemowląt karmionych piersią przez matki otrzymujące lek: biegunka, senność, drażliwość i nieprawidłowy przyrost masy ciała, dlatego należy podjąć decyzję, czy zaniechać karmienia piersią, czy przerwać/zakończyć terapię topiramatem, mając na uwadze korzyści dla matki wynikające z przyjmowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu topiramatu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie określono wpływu topiramatu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Topiramate Neuraxpharm 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 podobne zaburzenia. Może także powodować zaburzenia widzenia i (lub) niewyraźne widzenie. Te działania niepożądane mogą być potencjalnie niebezpieczne dla pacjentów kierujących pojazdami i obsługujących maszyny, zwłaszcza do czasu stwierdzenia 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 nowo lub niedawno 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 post-marketingowych (oznaczone “*”) zostały wymienione wg częstości ich występowania w badaniach klinicznych w tabeli 1.

Uszeregowane są one pod względem następującej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Tabela 1: Działania niepożądane topiramatu

Klasa układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Nieznane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowej i gardła*				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego		Niedokrwistość	Leukopenia, małopłytkowość, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia	Neutropenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			Obrzęk alergiczny* Obrzęk spojówek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	Kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, polidypsia	Kwasica hiperchloremiczna	

Zaburzenia psychiczne	Depresja	Spowolnienie procesów myślowych, bezsenność, zaburzenie ekspresji mowy, lęk, stan splątania, dezorientacja, agresja, częste zmiany nastroju, podniecenie, nastrój depresyjny, gniew, nienormalne 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, zacinać się w mowie, euforyczny nastrój, paranoja, perseweracja, lęk napadowy, płaczliwość, trudności z czytaniem, bezsenność początkowa, płaski afekt, nieprawidłowe myślenie, utrata libido, obojętność, bezsenność środkowa, rozproszenie uwagi, wczesne budzenie się rano, ataki lęku, podwyższony nastrój	Mania, zaburzenia lękowe, poczucie beznadziei/rozpaczy *, hipomania	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, senność, zawroty głowy,	Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia kognitywne, upośledzenie umysłowe, zaburzenia funkcji psychomotorycznych, drgawki, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, uspokojenie	Obniżony poziom świadomości, drgawki typu grand mal, uszkodzenie pola widzenia, zespół napadów częściowych, zaburzenia mowy, nadaktywność psychomotoryczna, omdlenia, zaburzenia czucia, nadmierna produkcja 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	Apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, brak reakcji na bodźce	

Zaburzenia oka		Nieostre widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia	Zmniejszona ostrość widzenia, mroczki, krótkowzroczność*, nieprawidłowe odczucia w oku*, suchość oka, światłowstręt, kurcz powiek, wzmożone łzawienie, błyski, rozszerzenie źrenic, starczowzroczność	Ślepotą jednostronna, ślepotą przemijająca, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, obrzęk powiek*, ślepotą zmierzchowa, niedowidzenie	Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*, zwyrodnienie płamki żółtej*, zaburzenia ruchu gałek ocznych*, obrzęk spojówek* zapalenie błony naczyniowej
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 zaczernienie, uderzenia gorąca	Zespół Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błon śluzowych nosa, wodnisty wyciek z nosa, kaszel*	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 plamkowa, przebarwienia skóry, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk twarzy	Zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*, patologiczny odór skórny, obrzęk wokół oczu*, lokalna pokrzywka	Martwica toksyczno-rozplywna, nas-kórka*
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	Ból kończyn*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		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*	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji, dysfunkcja seksualna		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Gorączka, astenia, drażliwość, zaburzenia chodu, nienormalne odczucia, złe samopoczucie	Hipertermia, nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne*, spowolnienie, peryferyjne uczucie chłodu, uczucie upojenia alkoholowego, uczucie roztrzęsienia	Obrzęk twarzy, kalcynoza	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała*	Obecne kryształki w moczu, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), obniżona liczba białych krwinek, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanu we krwi	
Uwarunkowania społeczne			Trudności w uczeniu się		
* Zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość ich występowania została obliczona na podstawie danych z badania klinicznego.					

Wady wrodzone i ograniczenie rozwoju płodu (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Dzieci i młodzież

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

- zmniejszony apetyt,
- zwiększony apetyt,
- kwasica hiperchloremiczna,
- hipokaliemia,
- zaburzenia zachowania,
- napady agresji,
- apatia,
- trudności z zasypianiem,
- myśli samobójcze,
- zaburzenia koncentracji,
- letarg,
- zaburzenia rytmu okołodobowego,
- zła jakość snu,
- nasilone łzawienie,
- bradykardia zatokowa,
- nienormalne odczucia,
- zaburzenia chodu.

Działania niepożądane, które odnotowano tylko u dzieci podczas badań z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo:

- eozynofilia,
- nadaktywność psychoruchowa,
- zawroty głowy,
- wymioty,
- hipertermia,
- gorączka,
- trudności w uczeniu się.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 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 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 równoczesnym 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 zażyty w krótkim odstępie czasu, należy natychmiast przeprowadzić płukanie żołądka lub wywołać wymioty. W badaniach *in vitro* dowiedziono, iż węgiel aktywowany adsorbuje topiramat. Należy zastosować leczenie wspomagające oraz zadbać o dobre nawodnienie pacjenta. Skutecznym środkiem eliminacji topiramatu z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Topiramat jest sklasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwdrgawkowego topiramatu ani działania w profilaktyce migreny. W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych w tkankowej hodowli neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować działanie przeciwpadaczkowe 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 neuroprzebieżnika.

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 pobudzania działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kwasu kainowego/ kwas α -amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego (AMPA) bez widocznego wpływu na aktywność N-metylo-D-asparagianu (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 topiramat 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 topiramat 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. Topiramate 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 ściśle kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej nie stwierdzono korelacji między stężeniem topiramatu w osoczu i działaniem klinicznym. Nie stwierdzono rozwoju tolerancji na topiramate u ludzi.

Napady typu "absence"

Przeprowadzono dwa małe jednoramienne badania u dzieci w wieku 4-11 lat (CAPSS-326 i TOPAMAT-ABS-001). Jedno dotyczyło 5 dzieci a drugie 12 dzieci, zanim zostały wcześniej przerwane z powodu braku odpowiedzi na leczenie. Zastosowane dawki wynosiły do około 12 mg/kg w badaniu TOPAMAT-ABS-001 i nie więcej niż 9 mg/kg/dobę lub 400 mg/dobę w badaniu CAPSS-326. Badania te nie dostarczyły wystarczających dowodów do wyciągnięcia wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletki powlekane i kapsułki twarde są równoważne biologicznie.

Parametry farmakokinetyczne topiramatu w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi wykazują jego długi osoczowy okres półtrwania, liniową farmakokinetykę, wydalanie głównie przez nerki, brak znaczącego wiązania z białkami osocza i brak klinicznie aktywnych metabolitów. Topiramate nie jest silnym induktorem enzymów metabolizujących. Topiramate 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

Topiramate 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 resztkowej radioaktywności w 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 µg/ml. Objętość dystrybucji zmieniała się odwrotnie proporcjonalnie do dawki. Średnia względna objętość dystrybucji wynosiła od 0,80 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 znaczenia klinicznego.

Biotransformacja

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.

Liniowość lub nieliniowość

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.

Stosowanie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

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.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu zmniejsza się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi 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 poddanego dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

Klirens osoczowy topiramatu zmniejsza się o około 26% u pacjentów ze średnimi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego topiramat należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

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 dotyczące bezpieczeństwa

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 topiramat 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) topiramat działa teratogenicznie. U myszy topiramat podawany w dawce 500 mg/kg masy ciała na dobę powodował zmniejszenie masy płodu oraz hamował proces kostnienia szkieletu, przy jednoczesnym wystąpieniu działania toksycznego na organizm matki. Całkowita liczba wad wrodzonych występujących u płodu myszy wzrosła we wszystkich badanych grupach, którym podawano produkt w dawkach: 20, 100 i 500 mg/kg masy ciała na dobę.

U szczurów, toksyczność zależną od dawki występującą u matki i u zarodka/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 teratogeniczne (deformacja palców i kończyn). U królików wykazano zależność między dawką a toksycznością u matek, aż do najniższej dawki 10 mg/kg masy ciała na dobę, wraz z toksycznością u płodu/zarodka (zwiększona śmiertelność) aż do najniższej dawki 35 mg/kg masy ciała na dobę, oraz efekt teratogeniczny (deformacje żeber i kręgosłupa) przy 120 mg/kg masy ciała na dobę.

Obserwowane u szczurów i królików działanie teratogeniczne było podobne do występującego u ludzi po inhibitorach anhidrazy węglanowej, któremu nie towarzyszyły deformacje płodu. Wpływ na wzrost był wykazany przez zmniejszoną wagę urodzeniową oraz obniżony 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.

Topiramát podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas faz rozwoju odpowiadających okresowi niemowlęcemu, dzieciństwu, dojrzewaniu, wywoływał u dorastających szczurów podobne działanie toksyczne, jak u dorosłych osobników (zmniejszone przyjmowanie pokarmów skojarzone z zahamowaniem przyrostu 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 topiramát nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna 101
Skrobia żelowana kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Topiramate Neuraxpharm 50 mg
Hypromeloza 2910
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172).

Topiramate Neuraxpharm 100 mg
Hypromeloza 2910
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)

Topiramate Neuraxpharm 200 mg
Hypromeloza 2910
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Topiramate Neuraxpharm 50, 100 mg:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Topiramate Neuraxpharm 200 mg:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowych pudełkach.

10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 lub 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

náměstí Republiky 1078/1

110 00 Praha 1 – Nové Město

Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Topiramate Neuraxpharm, 50 mg: pozwolenie nr 24101

Topiramate Neuraxpharm, 100 mg: pozwolenie nr 24102

Topiramate Neuraxpharm, 200 mg: pozwolenie nr 24103

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.11.2019