

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topiramate Aurovitas, 25 mg, tabletki powlekane
Topiramate Aurovitas, 50 mg, tabletki powlekane
Topiramate Aurovitas, 100 mg, tabletki powlekane
Topiramate Aurovitas, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg topiramatu.
Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg topiramatu.
Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg topiramatu.
Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg topiramatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 21,15 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletki powlekana 50 mg zawiera 42,30 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 84,60 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletki powlekana 200 mg zawiera 61,70 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Topiramate Aurovitas, 25 mg, tabletki powlekane:

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „E” po jednej stronie i „22” po drugiej stronie. Rozmiar to: 6,10 mm.

Topiramate Aurovitas, 50 mg, tabletki powlekane:

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „E” na jednej stronie i „33” na drugiej stronie. Rozmiar to: 7,30 mm.

Topiramate Aurovitas, 100 mg, tabletki powlekane:

Ciemnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym „E” na jednej stronie i „23” na drugiej stronie. Rozmiar to: 9,62 mm.

Topiramate Aurovitas, 200 mg, tabletki powlekane:

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym „E” na jednej stronie i „24” na drugiej stronie. Rozmiar: 10,41 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat z napadami częściowymi z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez, oraz z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi.

Terapia wspomagająca u dzieci w wieku 2 lat i starszych, młodzieży i dorosłych z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi lub pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta.

Topiramate jest wskazany do stosowania u dorosłych w profilaktyce migrenowych bólów głowy po dokładnej ocenie możliwych alternatywnych opcji leczenia. Topiramate nie jest przeznaczony do leczenia doraźnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od małej dawki, a następnie należy ją stopniowo zwiększać 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 topiramatem. W rzadkich przypadkach, jeśli topiramate stosowany jest jako lek uzupełniający, dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może wymagać dostosowania dawki fenytoiny dla uzyskania optymalnego wyniku leczenia. Dodanie lub odstawienie fenytoiny i karbamazepiny w terapii wspomagającej produktem leczniczym Topiramate Aurovitas może powodować konieczność dostosowania dawki produktu leczniczego Topiramate Aurovitas.

U pacjentów z (lub bez) napadami drgawkowymi lub padaczką w wywiadzie, leki przeciwpadaczkowe, w tym topiramate, należy odstawiać stopniowo, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia, bądź zwiększenia częstości napadów padaczki. W badaniach klinicznych dawki dobowe były zmniejszane w tygodniowych odstępach czasu, o 50-100 mg u osób dorosłych z epilepsją i o 25-50 mg u osób 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. O ile względy bezpieczeństwa nie wymagają konieczności natychmiastowego zakończenia podawania stosowanych jednocześnie innych leków przeciwpadaczkowych, zaleca się stopniowe zmniejszanie ich dawki o około jedną trzecią, w odstępach 2-tygodniowych.

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

Dorośli

Dawkowanie i dostosowywanie dawki należy uzależnić od odpowiedzi klinicznej. Dostosowywanie dawki należy rozpocząć od 25 mg na noc przez 1 tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać w odstępach 1- lub 2-tygodniowych o 25 mg lub 50 mg na dobę, podając w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli pacjent nie toleruje schematu zwiększania dawki, można zastosować zwiększenie o mniejsze ilości lub w dłuższych odstępach czasu.

Zalecana początkowa dawka docelowa w monoterapii produktem leczniczym Topiramate Aurovitas u dorosłych wynosi od 100 mg na dobę do 200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową to 500 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z opornymi na leczenie postaciami padaczki tolerowali monoterapię topiramatem w dawkach 1000 mg na dobę. Te zalecenia dotyczące dawkowania dotyczą wszystkich osób dorosłych, w tym osób starszych bez współistniejącej choroby nerek.

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku powyżej 6 lat)

Dawkę i stopień jej dostosowania u dzieci należy ustalić na podstawie odpowiedzi klinicznej. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od 0,5 do 1 mg/kg mc. na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy zwiększać w odstępach 1 lub 2 tygodniowych o 0,5 do 1 mg/kg mc. na dobę, podając w dwóch podzielonych dawkach. Jeśli dziecko nie toleruje powyższego schematu 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 mg/kg mc. na dobę u dzieci w wieku 6-16 lat).

Terapia wspomagająca w leczeniu padaczki (częściowe napady padaczkowe z lub bez wtórnego uogólnienia, pierwotnie uogólnione napady padaczkowe toniczno-kloniczne lub napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut)

Dorośli

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25-50 mg na noc przez jeden tydzień. Odnotowano stosowanie niższych dawek początkowych, ale nie było to systematycznie badane. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych, o 25-50 mg na dobę, podając w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów można uzyskać skuteczność terapeutyczną przy stosowaniu produktu raz na dobę.

W badaniach klinicznych, jako terapia wspomagająca, dawka 200 mg stanowiła najmniejszą skuteczną dawkę leczniczą. 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 podeszłym wieku bez współistniejącej choroby nerek (patrz rozdział 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i powyżej)

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w terapii wspomagającej wynosi około 5 do 9 mg/kg mc. 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 mc. na dobę), podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych o 1 do 3 mg/kg mc. na dobę (podawanej w dwóch dawkach podzielonych), aby uzyskać optymalną odpowiedź kliniczną.

Przebadano dawki dobowe do 30 mg/kg mc. na dobę i były one na ogół dobrze tolerowane.

Migrena

Dorośli

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg, podawanej na noc przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę można zwiększać o 25 mg na dobę, w odstępach jednotygodniowych. 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 50

mg. 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

Produkt leczniczy Topiramate Aurovitas nie jest zalecany do stosowania w leczeniu lub zapobieganiu atakom migreny u dzieci, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Topiramate Aurovitas 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).

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, ze względu na fakt, że produkt leczniczy Topiramate Aurovitas jest usuwany z osocza podczas hemodializy, w dniu przeprowadzania hemodializ powinna zostać podana dodatkowa dawka topiramatu, równa około połowie dawki dobowej. Dodatkową dawkę leku należy podać, w dawkach podzielonych na początku i po zakończeniu 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 zmniejszony klirens topiramatu.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dziewczęta i kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie topiramatem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu padaczki lub migreny.

U dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne. Potrzebę leczenia topiramatem w tych populacjach należy oceniać ponownie nie rzadziej niż raz w roku (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.6).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Topiramate Aurovitas jest dostępny w postaci tabletek powlekanych oraz kapsułek twardych, do podawania doustnego. Tabletek powlekanych nie należy dzielić. Kapsułki twarde są przeznaczone dla pacjentów, którzy nie mogą połykać tabletek, np. dzieci i osoby w podeszłym wieku.

Topiramate 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:

- w czasie ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

Padaczka:

- w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji. Jedynym wyjątkiem jest kobieta, dla której nie ma odpowiedniej alternatywy, ale która planuje ciążę i jest w pełni poinformowana o ryzyku stosowania topiramatu w trakcie ciąży (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

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, 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 w osoczu 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 lub wystawienie na działanie wysokiej temperatury, może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przegrzaniem (patrz punkt 4.8).

Program zapobiegania ciąży

Topiramat podawany kobietom w ciąży może powodować poważne wady wrodzone i zahamowanie wzrostu płodu.

Niektóre dane sugerują zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie topiramatu w życiu płodowym, podczas gdy inne dane nie wskazują na takie zwiększone ryzyko (patrz punkt 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Pacjentka musi być w pełni poinformowana i rozumieć ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu w trakcie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6). Obejmuje to potrzebę konsultacji specjalistycznej, jeśli kobieta planuje ciążę. Celem tej konsultacji będzie omówienie zmiany na alternatywne metody leczenia przed odstawieniem antykoncepcji, a także podkreślenie potrzeby niezwłocznego skontaktowania się ze specjalistą, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzuje, że może być w ciąży.

Dziewczynki

Lekarze przepisujący lek muszą się upewnić, że rodzice/opiekunowie dziewczynek stosujących topiramat rozumieją potrzebę skontaktowania się ze specjalistą, gdy u dziecka wystąpi pierwsza miesiączka. W tym czasie pacjentka i rodzice/opiekunowie powinni otrzymać wyczerpującą informację o ryzyku związanym z ekspozycją na topiramat w życiu płodowym oraz o potrzebie zastosowania wysoce skutecznej antykoncepcji tak szybko, jak będzie to konieczne. Należy ponownie ocenić potrzebę kontynuacji leczenia topiramatem i rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne.

Materiały edukacyjne dotyczące tych środków są dostępne dla personelu medycznego i pacjentek (lub rodziców/opiekunów). Poradnik dla pacjentki należy przekazać wszystkim kobietom w wieku rozrodczym i stosującym topiramate oraz rodzicom/opiekunom dziewczynek. Do opakowania produktu leczniczego Topiramate Aurovitas dołączona jest karta pacjenta.

Zmniejszone pocenie

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

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 leków przeciwpadaczkowych 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 samobójcze związane z przyjmowaniem produktu (myśli samobójcze, próby samobójcze i rzeczywiste samobójstwa) występowały z częstością 0,5% u pacjentów leczonych topiramatem (u 46 z 8 652 leczonych pacjentów), przy czym ich częstość była prawie 3 razy większa niż u pacjentów, którym podawano placebo (0,2%; u 8 z 4 045 leczonych pacjentów).

Dlatego też należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia myśli lub 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 zachowań samobójczych.

Ciężkie reakcje skórne

U pacjentów otrzymujących topiramate zgłaszano ciężkie reakcje skórne (Zespół Stevensa-Johnsona [ang. *Stevens-Johnson's Syndrome*, SJS] i toksyczną nekrolizę naskórka [ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN]) (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych. W przypadku podejrzenia SJS lub TEN, należy przerwać stosowanie topiramatu.

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, ból w okolicy nerek lub ból w boku.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zespół ostrej krótkowzroczności i wtórnej jaskry 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 niektóre lub wszystkie z następujących objawów: krótkowzroczność, rozszerzenie źrenic, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie) odwarstwienia naczyniówki, odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki, zmiany dotyczące plamki żółtej (macular striae) oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Zespołowi może towarzyszyć wysięk nadržęskowy (nad ciałkiem rzęskowym) powodujący przesunięcie do przodu soczewki i tęczówki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy pojawiają się zazwyczaj w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry z wąskim kątem przesączania, która rzadko występuje przed 40 rokiem życia, jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania, związaną z przyjmowaniem topiramatu, obserwowano zarówno u dzieci i młodzieży, 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.

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

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

Zaburzenia pola widzenia

U pacjentów otrzymujących topiramatem zgłaszano zaburzenia pola widzenia niezależne od zwiększonego ciśnienia śródgałkowego. W badaniach klinicznych, większość tych zdarzeń ustępowała po odstawieniu topiramatu. W razie wystąpienia zaburzeń pola widzenia kiedykolwiek w trakcie terapii topiramatem, należy rozważyć odstawienie leku.

Kwasica metaboliczna i następstwa

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, nieleczona kwasica metaboliczna zwiększa ryzyko kamicy nerkowej i nefrokalcynozy i może prowadzić do osteopenii (patrz powyżej – Kamica nerkowa).

Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowolnić tempo wzrostu. Wpływ topiramatu na wzrost i rozwój kości nie został w sposób systematyczny zbadany w populacji dorosłych. U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 15 lat przeprowadzono otwarte badanie trwające jeden rok (patrz punkt 5.1).

W zależności od choroby podstawowej, podczas leczenia topiramatem zaleca się właściwą ocenę obejmującą oznaczanie stężenia wodorowęglanów 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 wodorowęglanów w osoczu. Jeśli kwasica metaboliczna rozwija się i utrzymuje się, lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie terapii topiramatem (poprzez stopniowe zmniejszenie dawki).

Topiramat należy stosować ostrożnie u pacjentów z jednocześnie występującymi innymi jednostkami chorobowymi lub u których prowadzi się leczenie, stanowiące czynnik ryzyka dla wystąpienia kwasicy metabolicznej.

Zaburzenia procesów poznawczych

Zaburzenia procesów poznawczych w padaczce są wieloczynnikowe i mogą wynikać z podłoża etiologicznego padaczki oraz leczenia przeciwpadaczkowego. W piśmiennictwie opisywano przypadki zaburzeń procesów poznawczych u dorosłych podczas leczenia topiramatem, które wymagały zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Jednakże nie ma wystarczających badań dotyczących wpływu topiramaty na procesy poznawcze u dzieci i wymaga to dalszych badań.

Hiperamonemia i encefalopatia

Podczas leczenia topiramatem zgłaszano przypadki hiperamonemii z encefalopatią lub bez (patrz punkt 4.8). Ryzyko hiperamonemii jest zależne od dawki topiramaty. Hiperamonemię zgłaszano częściej, gdy topiramat był stosowany jednocześnie z kwasem walproinowym (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których wystąpi niewyjaśniony letarg lub zmiany stanu psychicznego związane z monoterapią lub terapią wspomagającą topiramatem, należy rozważyć możliwość wystąpienia encefalopatii związanej z hiperamonemią i zaleca się pomiar stężenia amoniaku.

Uzupełnianie substancji odżywczych

U niektórych pacjentów podczas leczenia topiramatem może wystąpić utrata masy ciała. Zaleca się monitorowanie pacjentów leczonych topiramatem pod kątem utraty masy ciała. Jeśli pacjent traci na wadze podczas stosowania topiramaty, można rozważyć suplementację diety lub zwiększone spożycie pokarmu.

Substancje pomocnicze:

Laktoza:

Leku nie powinni stosować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód:

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramaty na inne leki przeciwpadaczkowe

Topiramat 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, z wyjątkiem sporadycznych pacjentów, u których dodanie topiramaty do leczenia fenytoiną może spowodować zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Jest to prawdopodobnie spowodowane hamowaniem określonej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). Z tego powodu, u każdego pacjenta leczonego fenytoiną, u którego występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy toksyczności, zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny.

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).

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

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramat

Fenytoina i karbamazepina powodują zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu. Jednoczesne podawanie, a także odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny u pacjentów leczonych topiramatem 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 topiramatu. Efekty tych interakcji zostały zestawione w poniższej tabeli:

LPP stosowane razem z topiramatem	Stężenie LPP w osoczu	Stężenie topiramatu
Fenytoina	↔**	↓
Karbamazepina (CBZ)	↔	↓
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NB
Prymidon	↔	NB
↔ = Brak wpływu na stężenie w osoczu (zmiana ≤ 15%) ** = Zwiększenie stężenia w osoczu u pojedynczych pacjentów ↓ = Zmniejszenie stężenia w osoczu NB = Nie badano LPP = lek przeciwpadaczkowy		

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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 leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy nie było przedmiotem badań klinicznych. Zaleca się, aby nie stosować topiramatu jednocześnie z alkoholem lub innymi lekami wpływającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Dziurawiec zwyczajny (Hypericum perforatum)

Obserwowano zmniejszenie skuteczności topiramatu, w wyniku zmniejszonego stężenia we krwi, podczas jednoczesnego stosowania topiramatu z produktami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających możliwość wystąpienia tej

interakcji.

Hormonalne produkty antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym

W badaniu interakcji farmakokinetycznych ze złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi u zdrowych ochotniczek użyto produktu zawierającego 1 mg noretyndronu (NET) i 35 µg etynyloestradiolu (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 wspomagającej 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 znacznie 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 hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym z produktem leczniczym Topiramate Aurovitas, należy liczyć się ze zmniejszoną skutecznością działania antykoncepcyjnego oraz z częstszym występowaniem krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentki powinny zgłaszać wszelkie zmiany w rytmie krwawień miesięczkowych. Skuteczność antykoncepcji u tych pacjentek może być zmniejszona, nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe. Kobiętom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym należy zalecić stosowanie również mechanicznej metody antykoncepcji.

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 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 topiramát. Po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem (1-6 mg na 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 oddzielnie, 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 w skojarzeniu.

Metformina

W badaniu interakcji leków, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne metforminy i topiramatu w osoczu, gdy metforminę podawano 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 średni klirens leku (CL/F) 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 topiramat jest dodawany lub odstawiany 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. Gdy topiramat jest dodawany do leczenia pioglitazonem lub pioglitazon jest dodawany do leczenia topiramatem, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe monitorowanie pacjentów w celu uzyskania odpowiedniej kontroli stanu cukrzycowego.

Glibenklamid

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano farmakokinetykę glibenklamidu 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} glibenklamidu 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 glibenklamidu.

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

Inne rodzaje interakcji

Środki predysponujące do wystąpienia kamicy nerkowej

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

Kwas walproinowy

Jednoczesne stosowanie topiramatu z kwasem walproinowym wiązało się ze zwiększeniem stężenia amoniaku we krwi z towarzyszącą encefalopatią lub bez encefalopatii u pacjentów, którzy tolerowali monoterapię każdym z leków. W większości przypadków wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych powodowało przerwanie stosowania jednego z leków (patrz punkty 4.4 i 4.8). To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznych.

Podczas skojarzonego stosowania topiramatu i kwasu walproinowego zgłaszano hipotermię, określaną jako niezamierzone zmniejszenie podstawowej temperatury ciała do $< 35^{\circ}\text{C}$, 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.

Warfaryna

U pacjentów leczonych topiramatem w skojarzeniu z warfaryną stwierdzano zmniejszenie czasu protrombinowego/międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (PT/INR). Dlatego należy regularnie badać INR u pacjentów leczonych jednocześnie topiramatem i warfaryną).

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 (w postaci do podawania doustnego i podskórnego)	↔	↔
Haloperydol	↔ 31% zwiększenie wartości AUC dla 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 (w postaci do podawania doustnego i podskórnego)	↔	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 ↔ = brak wpływu na wartość C_{max} i AUC (≤ 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 ekspozycji może być spowodowane akumulacją leku podczas osiągania stanu stacjonarnego.		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi (LPP)

Kobietom w wieku rozrodczym, a zwłaszcza kobietom planującym ciążę i kobietom w ciąży należy udzielić specjalistycznej porady dotyczącej ryzyka dla płodu spowodowanego zarówno napadami padaczkowymi, jak i leczeniem przeciwpadaczkowym. Gdy kobieta planuje zajście w ciążę, należy zweryfikować potrzebę leczenia LPP. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego przerywania stosowania LPP, gdyż może to prowadzić do przełomowych napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne następstwa dla kobiety i płodu. Jeśli to możliwe, należy wybierać monoterapię, ponieważ terapia wieloma LPP może wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych niż monoterapia, w zależności od rodzaju stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Ryzyko związane z topiramatem

Topiramat ma działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików (patrz punkt 5.3). U szczurów topiramat przenika przez barierę łożyskową.

U ludzi topiramat przenika przez łożysko. Zgłaszano podobne stężenia w pępowinie i krwi matki.

Dane kliniczne z rejestrów ciąż wskazują, że niemowlęta narażone w życiu płodowym na topiramat w monoterapii mają:

Poważne wady wrodzone i zahamowanie wzrostu płodu

- Zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych (w szczególności rozszczepu wargi/podniebienia, spodziectwa i nieprawidłowości dotyczących różnych układów ciała) w następstwie ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży. Dane z północnoamerykańskiego rejestru ciąż zawierającego leki przeciwpadaczkowe dotyczące stosowania topiramatu w monoterapii wykazały około 3-krotnie większą częstość występowania poważnych wad wrodzonych (4,3%) w porównaniu z grupą referencyjną nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Dane z obserwacyjnego rejestru populacyjnego z krajów skandynawskich wykazały 2-3-krotnie większą częstość występowania poważnych wad wrodzonych (do 9,5%) w porównaniu z grupą referencyjną nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych (3,0%). Ponadto dane z innych badań wskazują, że w porównaniu z monoterapią istnieje zwiększone ryzyko działania teratogenne związane ze stosowaniem

LPP w leczeniu skojarzonym. Ryzyko to było zależne od dawki, przy czym wpływ obserwowano dla wszystkich dawek. Wydaje się, że dla kobiet leczonych topiramatem, które urodziły dziecko z wadą wrodzoną, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych w kolejnych ciążach w warunkach ekspozycji na topiramatem.

- Większa częstość występowania niskiej masy urodzeniowej (< 2500 gramów) w porównaniu z grupą referencyjną.
- Zwiększona częstość za małej masy ciała dziecka w stosunku do wieku ciążowego (SGA; definiowana jako masa urodzeniowa poniżej 10. percentyla skorygowana o wiek ciążowy, ze stratyfikacją według płci). W północnoamerykańskim rejestrze leków przeciwpadaczkowych stosowanych w ciąży ryzyko wystąpienia SGA u dzieci kobiet otrzymujących topiramatem wynosiło 18% w porównaniu z 5% u dzieci kobiet zdrowych i nieprzyjmujących LPP. Nie udało się określić długoterminowych następstw SGA.

Zaburzenia neurorozwojowe

- Dane z dwóch obserwacyjnych rejestrów populacyjnych przeprowadzonych w dużej mierze na tym samym zbiorze danych z krajów skandynawskich sugerują, że częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu, niepełnosprawności intelektualnej lub zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) może występować od 2 do 3 razy częściej u blisko 300 dzieci matek chorych na padaczkę i narażonych na topiramatem w życiu płodowym w porównaniu z dziećmi matek chorych na padaczkę nienarażonych na LPP. Trzecie obserwacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w USA nie wykazało zwiększonej skumulowanej częstości występowania tych powikłań do 8. roku życia u około 1000 dzieci matek chorych na padaczkę narażonych na topiramatem w życiu płodowym w porównaniu z dziećmi matek chorych na padaczkę nienarażonych na LPP.

Wskazanie w leczeniu padaczki

- Topiramatem jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).
- Kobieta musi zostać w pełni poinformowana i zrozumieć ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu w trakcie ciąży. Obejmuje to omówienie ryzyka związanego z niekontrolowaną padaczką w ciąży.
- Jeśli kobieta planuje zajść w ciążę, przed odstawieniem antykoncepcji należy podjąć działania zmierzające do zmiany leczenia na odpowiednie leczenie alternatywne.
- Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania topiramatu, należy ją niezwłocznie skierować do specjalisty, aby ponownie ocenić leczenie topiramatem i rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne.
- Jeśli topiramatem jest stosowany podczas ciąży, pacjentkę należy skierować do specjalisty w celu oceny i uzyskania porady dotyczącej narażonej ciąży. W okresie prenatalnym wymagane jest uważne monitorowanie.

Wskazanie w zapobieganiu migreny

Topiramatem jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym (wszystkie wskazania)

Topiramatem jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji. Jedynym wyjątkiem jest kobieta chora na padaczkę, dla której nie ma odpowiedniej alternatywy, ale która planuje ciążę i jest w pełni poinformowana o ryzyku stosowania topiramatu w trakcie ciąży (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (np. wkładkę wewnątrzmaciczną) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5) w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Topiramate Aurovitas.

U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne.

Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Pacjentka musi być w pełni poinformowana i rozumieć ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu w trakcie ciąży. Obejmuje to potrzebę konsultacji specjalistycznej, jeśli kobieta planuje ciążę, oraz konieczność niezwłocznego skontaktowania się ze specjalistą, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży i przyjmuje topiramat.

W przypadku kobiet chorych na padaczkę należy również uwzględnić ryzyko niekontrolowanej padaczki dla ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dotyczy dziewczynek (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały wydzielanie topiramatu z mlekiem matki. Wydzielanie topiramatu do mleka kobiet nie podlegało ocenie w trakcie kontrolowanych badań. Ograniczone obserwacje u pacjentek wskazują, że topiramat jest w znacznym stopniu wydzielany do mleka ludzkiego. 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 terapię topiramatem lub z niej zrezygnować, mając na uwadze korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia topiramatem dla kobiety (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

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

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania topiramatu ustalono na podstawie informacji pochodzących z bazy danych badań klinicznych, obejmującej 4 111 pacjentów (3 182 leczonych topiramatem i 929 placebo), którzy wzięli udział w 20 badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą oraz z danych na temat 2 847 pacjentów uczestniczących w 34 badaniach z otwartą próbą. Badanie dotyczyło zastosowania topiramatu, odpowiednio, w terapii wspomagającej pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, częściowych napadów padaczkowych i napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut, jak i w monoterapii w przypadku świeżo rozpoznanej padaczki lub profilaktyce migreny. Większość działań niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań klinicznych, jak i w trakcie obserwacji w okresie porejestacyjnym (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	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Częstość nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Najczęstsze działania niepożądane (o częstości występowania $> 5\%$ i większej od obserwowanej w badaniach z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo dla topiramatu stosowanego w co najmniej jednym wskazaniu) są następujące: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, spowolnienie procesów myślowych (ang. *bradyphrenia*), depresja, zaburzenia ekspresji mowy, bezsenność, nieprawidłowa koordynacja ruchowa, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, niedoczulica, letarg, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenia, podwójne widzenie, nieostre widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, rozdrażnienie i zmniejszenie masy ciała.

Tabela 1: Działania Niepożądane Topiramatu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie nosogardła*				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	leukopenia, małopłytkowość, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia	neutropenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość			obrzęk alergiczny*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt, zmniejszony apetyt	kwasica metaboliczna, hipokaliemia, zwiększony apetyt, polidypsia	kwasica hiperchloremiczna, hiperamonemia*, encefalopatia związana z hiperamonemią*	
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 emocjonalna, obniżenie libido, niepokój ruchowy, płacz, zacinanie się w mowie, euforyczny nastrój, paranoja, perseweracja, lęk napadowy, płaczliwość, trudności	mania, zaburzenia lękowe, poczucie braku nadziei/rozpaczy*, hipomania	

			z czytaniem, bezsenność początkowa, płaski afekt, nieprawidłowe myślenie, utrata libido, obojętność, bezsenność środkowa, rozproszenie uwagi, wczesne budzenie się rano, reakcje lękowe (paniczne), podwyższony nastrój		
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	zmniejszony 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, powtarzająca się mowa, hipokinezja, dyskinezy, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niska jakość snu, uczucie pieczenia, utrata czucia, omamy węchowe, zespół mózdkowy, zaburzenia czucia, osłabione czucie smaku, stupor, niezdarność, aura migrenowa, brak smaku, dysgrafia, dysfazja, neuropatia obwodowa, stany przedomdleniowe, dystonia, mrowienie	apraksja, zaburzenia okołodobowego rytmu snu, przeczulica, 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,	ślepotą jednostronną, ślepotą przemijającą, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, obrzęk	jaskra z zamkniętym kątem przesączania*, zwyrodnienie płamki żółtej*, zaburzenia ruchu gałek ocznych*,

			starczewzroczność	powiek*, ślepotą zmierzchowa, niedowidzenie	obrzęk spojówek*, zapalenie błony naczyniowej
Zaburzenia ucha i błędniaka		zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne, ból ucha	głuchota, głuchota jednostronna, głuchota neurosensoryczna, poczucie dyskomfortu w uchu, uszkodzenie słuchu		
Zaburzenia serca			bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatanie		
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna zaczerwienienie, uderzenia gorąca	zespół Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia		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, ból 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 refluktowa żołądkowo- przełykowa, 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*, nietypowy odór skórny, obrzęk wokół oczu*, miejscowa pokrzywka	toksyczna nekroliza naskórka*

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, nefrokalcynoza*	kamienie w drogach moczowych, nietrzymanie moczu, krwimocz, 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	hipertermia, nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne*, spowolnienie, peryferyjne uczucie chłodu, uczucie upojenia, uczucie niepokoju	obrzęk twarzy	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała	zwiększenie masy ciała*	kryształki obecne w moczu, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zmniejszenie stężenia wodorowęglanu sodu we krwi	
Uwarunkowania społeczne			trudności w uczeniu się		
* zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość ich występowania obliczono na podstawie częstości w badaniach klinicznych lub obliczono jeśli zdarzenie nie wystąpiło w badaniach klinicznych.					

Wady wrodzone i ograniczenie rozwoju płodu (patrz punkt 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, obejmują:

- Zmniejszony apetyt
- Zwiększony apetyt
- Kwasicę hiperchloremiczną
- Hipokaliemię
- Zaburzenia zachowania
- Napady agresji
- Apatię
- Zaburzenia zasypiania
- Myśli samobójcze

- Zaburzenia koncentracji
- Letarg
- Zaburzenia okołodobowego rytmu snu
- Sen niskiej jakości
- Nasilone łzawienie
- Bradykardię zatokową
- Nieprawidłowe odczucia
- Zaburzenia chodu.

Działania niepożądane, które odnotowano u dzieci, ale nie u dorosłych, podczas badań z podwójnie ślepej próbą i kontrolą placebo obejmują:

- Eozynofilię
- Nadaktywność psychoruchową
- Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
- Wymioty
- Hipertermię
- Gorączkę
- 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Odnotowano przypadki przedawkowania topiramatu. Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały: 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 przedawkowania należy przerwać podawanie topiramatu i zastosować leczenie podtrzymujące do czasu zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności. Pacjent powinien być dobrze nawodniony. Wykazano, iż hemodializa jest skutecznym środkiem eliminacji topiramatu z organizmu. Inne środki mogą być również podejmowane według uznania lekarza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, leki

przeciwmigrenowe. Kod ATC: N03AX11.

Topiramate jest sklasyfikowany 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 topiramate w sposób czasowo zależny, co wskazuje na blokowanie, zależnych od napięcia, kanałów sodowych. Topiramate zwiększa częstość, z jaką kwas gamma-aminomasłowy (GABA) aktywuje receptory GABA_A i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramate nasila hamujące działanie tego neuroprzekaznika.

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

Ponieważ profil działania przeciwpadaczkowego topiramatu różni się znacznie od działania benzodiazepin, topiramate może modulować czynność niewrażliwego na benzodiazepiny podtypu receptora GABA_A. Topiramate antagonizuje działanie kwasu kainowego w zakresie pobudzania działania kwasu glutaminowego w obrębie receptora kainowego/AMPA (kwasu alfa-amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego) 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 µM do 200 µM, a minimalną aktywność stwierdzano dla stężeń od 1 µM do 10 µM.

Ponadto topiramate 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 topiramate 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 typu „absence” oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych, wywołanych pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedotlenieniem.

Topiramate tylko nieznacznie blokuje drgawki kloniczne wywołane przez pentylenotetrazol, 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 addycyjne działanie przeciwdrgawkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem terapii skojarzonej nie stwierdzono korelacji między stężeniem topiramatu w osoczu i działaniem klinicznym. Nie stwierdzono 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 na dobę lub 400 mg/kg na dobę w badaniu CAPSS-326. Badania te nie dostarczyły wystarczających dowodów do wyciągnięcia wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci.

Monoterapia u pacjentów w wieku od 6 do 15 lat z nowym lub niedawnym wystąpieniem padaczki

Przeprowadzono trwające jeden rok, otwarte badanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 15 lat, obejmujące 63 pacjentów z niedawnym lub nowym wystąpieniem padaczki, w celu oceny wpływu topiramatu (28 pacjentów) w porównaniu z lewetyracetamem, na wzrost, rozwój i mineralizację kości. Stały wzrost obserwowano w obu grupach leczonych, ale w grupie topiramatu stwierdzono, statystycznie istotne, zmniejszenie średniej rocznej zmiany masy ciała i gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu z grupą lewetyracetamu. Podobną tendencję zaobserwowano również w przypadku wzrostu i szybkości wzrostu, ale nie była ona statystycznie istotna. Zmiany związane ze wzrostem nie były istotne klinicznie ani nie ograniczały leczenia. Nie można wykluczyć innych czynników zakłócających.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletki powlekane i kapsułki twarde zawierające topiramat są biorównoważne.

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.

Topiramat nie jest silnym induktorem enzymów metabolizujących leki, może być stosowany niezależnie od posiłków i rodzaju pokarmu, i 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

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

Na podstawie badania radioaktywności moczu, średni stopień wchłaniania po doustnym podaniu 100 mg topiramatu znakowanego ^{14}C wyniósł 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 następstw klinicznych.

Biotransformacja

U zdrowych ochotników topiramat nie jest intensywnie metabolizowany (ok. 20%).

U pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwpadaczkowe o działaniu indukującym enzymy metabolizujące leki, topiramat 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 topiramat w postaci niezmienionej i jego metabolity są wydalone głównie przez nerki (co

najmniej 81% podanej dawki). Około 66% dawki topiramatu znakowanego ^{14}C było wydalone w moczu w postaci niezmienionej w okresie 4 dni. Po stosowaniu topiramatu w dawce 50 mg i 100 mg dwa razy na dobę, średni 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

Topiramat 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.

Topiramat 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.

Dzieci i młodzież (farmakokinetyka 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 stacjonarym.

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 mc. na dobę, nie zaobserwowano, aby topiramat wykazywał działanie toksyczne na płodność samców i samic szczurów do dawki 100 mg/kg mc. na dobę.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że u badanych gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki) topiramat działa teratogennie. U myszy, topiramat podawany w dawce 500 mg/kg mc. 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 mc. 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 mc. na dobę, a w dawce równej lub większej niż 400 mg/kg mc. 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 mc. na dobę. W dawce do 35 mg/kg mc. na dobę zaobserwowano toksyczność u płodu/zarodka (zwiększona śmiertelność) oraz po dawce 120 mg/kg mc. 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 badanego produktu na wzrost był wykazany przez zmniejszoną wagę urodzeniową oraz zmniejszony przyrost masy ciała młodych karmionych mlekiem matki, która otrzymywała produkt w dawce 20 lub 100 mg/kg mc. na dobę w trakcie ciąży lub w okresie karmienia. Wykazano, że u szczurów topiramat przenika przez barierę łożyskową.

Topiramat, podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg mc. 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 (kości piszczelowej), na gęstość mineralną kości udowej, przedwczesne odstawienie od piersi oraz rozwój reprodukcyjny, zmiany neurologiczne (włącznie z wpływem na pamięć i procesy uczenia się), krycie, płodność oraz parametry histerotomii.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza 2910 (3 cp i 6 cp)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Polisorbat 80
Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko dla 50 mg i 100 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko dla 200 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Topiramate Aurovitas tabletki powlekane dostępny jest w blistrach (blister z folii Poliamid/Aluminium/PVC/Aluminium) i pojemnikach z HDPE z polipropylenowym zamknięciem, zawierającym środek pochłaniający wilgoć, w tekturowych pudełkach.

Blistry:

28 i 60 tabletek powlekanych

Pojemniki z HDPE:

28 i 60 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg, pozwolenie nr: 27324
50 mg, pozwolenie nr: 27325
100 mg, pozwolenie nr: 27326
200 mg, pozwolenie nr: 27327

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-09-01

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2024-02-09