

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

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Toramat, 25 mg

Każda tabletką powlekana zawiera 28,5 mg laktozy jednowodnej.

Toramat, 50 mg

Każda tabletką powlekana zawiera 57 mg laktozy jednowodnej oraz 0,05 żółcieni pomarańczowej.

Toramat, 100 mg

Każda tabletką powlekana zawiera 114 mg laktozy jednowodnej.

Toramat, 200 mg

Każda tabletką powlekana zawiera 228 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Toramat, 25 mg to okrągłe, białe tabletki powlekane z wytłoczoną literą „G” na jednej stronie i liczbą „25” na drugiej stronie.

Toramat, 50 mg to okrągłe, żółte tabletki powlekane z wytłoczoną literą „G” na jednej stronie i liczbą „50” na drugiej stronie.

Toramat, 100 mg to okrągłe, żółte tabletki powlekane z wytłoczoną literą „G” na jednej stronie i liczbą „100” na drugiej stronie.

Toramat, 200 mg to okrągłe, różowe tabletki powlekane z wytłoczoną literą „G” na jednej stronie i liczbą „200” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie uzupełniające u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, 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 Lennoxa-Gastauta.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki, a następnie należy ją stopniowo zwiększać do osiągnięcia dawki skutecznej. Dawkę oraz stopniowe jej zwiększanie należy ustalić w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie.

Kontrolowanie stężeń topiramatu w osoczu nie jest konieczne w celu optymalizacji leczenia produktem leczniczym Toramat. Rzadko, dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może wymagać dostosowania dawki fenytoiny w celu uzyskania optymalnej skuteczności leczenia. Dodanie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny jako leczenie uzupełniające do leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu.

Leki przeciwpadaczkowe, w tym topiramate, należy odstawiać stopniowo u pacjentów z napadami padaczki lub bez, lub padaczką w wywiadzie, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia lub zwiększenia częstości napadów padaczki. W badaniach klinicznych dawki dobowe były zmniejszane w tygodniowych odstępach czasu o 50 mg do 100 mg u osób dorosłych z padaczką i o 25 mg do 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 do 8 tygodni.

Monoterapia padaczki

Zalecenia ogólne:

W przypadku odstawiania jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, w celu zmiany leczenia na monoterapię topiramatem, należy uwzględnić możliwy wpływ na skuteczność kontroli napadów padaczki. Zaleca się stopniowe zmniejszanie ich dawki o około jedną trzecią w odstępach dwutygodniowych, chyba że względy bezpieczeństwa wymagają natychmiastowego zakończenia podawania jednocześnie stosowanego leku przeciwpadaczkowego.

Po zakończeniu stosowania leków indukujących enzymy, stężenia topiramatu w osoczu mogą wzrosnąć. Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, może być konieczne zmniejszenie dawkowania topiramatu.

Dorośli

Dawkę i jej stopniowe zwiększanie należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej na leczenie. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od dawki 25 mg podawanej wieczorem przez 1 tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach 1- lub 2-tygodniowych o 25 mg lub 50 mg na dobę, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli pacjent nie toleruje takiego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub zastosować dłuższe odstępy czasu.

Zalecana początkowa dawka docelowa topiramatu w monoterapii u dorosłych wynosi od 100 mg na dobę do 200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka wynosi 500 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci z opornymi na leczenie postaciami padaczki tolerowali stosowanie topiramatu w monoterapii w dawkach do 1000 mg na dobę. Takie dawkowanie jest zalecane u wszystkich osób dorosłych, w tym pacjentów w podeszłym wieku, u których nie występują choroby nerek.

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku powyżej 6 lat)

Dawkę i jej stopniowe zwiększanie u dzieci należy ustalać na podstawie odpowiedzi klinicznej na leczenie. Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od dawki 0,5 mg do 1 mg/kg mc. podawanej wieczorem przez pierwszy tydzień. Dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach 1- lub 2-tygodniowych, o 0,5 mg do 1 mg/kg mc. na dobę, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli dziecko nie toleruje takiego schematu stopniowego zwiększania dawki, można ją zwiększać o mniejsze ilości lub zastosować dłuższe odstępy czasu.

Zalecany początkowy zakres dawek w monoterapii topiramatem u dzieci w wieku powyżej 6 lat, wynosi 100 mg na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie (odpowiada to dawce około 2,0 mg/kg mc. na dobę u dzieci w wieku od 6 do 16 lat).

Leczenie uzupełniające 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 mg do 50 mg, podawanej wieczorem przez jeden tydzień. Opisywano stosowanie mniejszych dawek początkowych, ale nie przeprowadzono systematycznych badań z zastosowaniem tego schematu terapeutycznego. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać, w odstępach 1- lub 2-tygodniowych, o 25 mg do 50 mg na dobę, podając produkt w dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów można uzyskać skuteczność terapeutyczną podając dawkę raz na dobę.

Dawka 200 mg stanowiła najmniejszą skuteczną dawkę w leczeniu uzupełniającym w badaniach klinicznych. Zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosi od 200 mg do 400 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych.

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

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku 2 i starszych)

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w leczeniu uzupełniającym wynosi około 5 mg 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 mg do 3 mg/kg mc. na dobę) podawanej wieczorem przez pierwszy tydzień. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach 1- lub 2-tygodniowych o 1 mg do 3 mg/kg mc. na dobę (podając produkt w dwóch dawkach podzielonych), aby uzyskać optymalną odpowiedź kliniczną na leczenie.

Przebadano stosowanie dawek do 30 mg/kg mc. na dobę i stwierdzono, że były one na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów.

Migrena

Dorośli

Zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w zapobieganiu bólom migrenowym wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg podawanej wieczorem przez 1 tydzień. Następnie dawkę można zwiększać o 25 mg na dobę, w odstępach 1-tygodniowych. Jeśli pacjent nie toleruje tego schematu zwiększania dawki, można ją zwiększać w dłuższych odstępach czasu.

Niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść ze stosowania topiramatu w całkowitej dawce dobowej 50 mg. Pacjenci otrzymywali całkowitą dawkę dobową do 200 mg. Chociaż dawka ta może być odpowiednia u niektórych pacjentów, jednak zaleca się zachować ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, nie zaleca się stosowania topiramatu w leczeniu lub zapobieganiu bólom migrenowym u dzieci.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania topiramatu w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

W związku z tym, że u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek topiramat jest usuwany z osocza podczas hemodializy, w dniach przeprowadzania hemodializ należy podać dodatkową dawkę topiramatu, równą około połowie dawki dobowej. Dodatkową dawkę 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

Należy zachować ostrożność stosując Topiramat u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na zmniejszony klirens topiramatu.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dziewczeta 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

Tabletek nie należy dzielić i należy je połykać w całości bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością wody.

W zależności od stosowanej dawki należy zastosować odpowiednią moc produktu leczniczego Toramat. Produkt leczniczy Toramat dostępny jest w różnych mocach.

Produkt leczniczy Toramat w postaci tabletek nie jest odpowiedni dla dzieci, u których ustalono dawkę mniejszą niż 25 mg na dobę. U tych dzieci należy zapisać topiramat w odpowiedniej dla nich postaci farmaceutycznej.

Produkt Toramat można podawać 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 właściwe monitorowanie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, po przyjęciu topiramatu może zwiększyć się częstość lub mogą pojawić się nowe rodzaje napadów padaczkowych. Może to wynikać z zastosowania zbyt dużej dawki topiramatu, zmniejszenia stężenia we krwi innych, stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych, postępu choroby lub wystąpienia efektu paradoksalnego.

Podczas stosowania topiramatu bardzo ważne jest odpowiednie nawodnienie organizmu. Nawodnienie może zmniejszyć ryzyko rozwoju kamicy nerkowej (patrz poniżej). Ponadto prawidłowe nawodnienie przed i w trakcie wysiłku fizycznego, lub unikanie przebywania w wysokiej temperaturze otoczenia może zmniejszyć ryzyko 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 podejrzewa, 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 topiramat oraz rodzicom/opiekunom dziewczynek. Do opakowania produktu leczniczego Toramat dołączona jest karta pacjenta.

Zmniejszona potliwość

Podczas stosowania topiramatu zgłaszano przypadki zmniejszonego pocenia. Zmniejszone pocenie oraz zwiększona temperatura ciała mogą wystąpić szczególnie u małych dzieci narażonych na działanie wysokich temperatur otoczenia/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 zgłaszano u pacjentów występowanie myśli lub zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych leków przeciwpadaczkowych z kontrolą placebo wykazała 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 8652 leczonych pacjentów), przy czym ich częstość była prawie 3 razy większa niż u pacjentów, którym podawano placebo (0,2%; u 8 z 4045 leczonych pacjentów).

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

Ciężkie reakcje skórne

U pacjentów otrzymujących topiramát 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 produktu leczniczego Toramat.

Kamica nerkowa

U niektórych pacjentów, szczególnie tych z predyspozycją do kamicy nerkowej, ryzyko powstawania kamieni nerkowych może być większe i związanych z tym objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak kolka nerkowa, ból nerek lub ból w boku.

Czynnikami ryzyka kamicy nerkowej są wcześniejsze występowanie kamieni nerkowych, kamica nerkowa w wywiadzie rodzinnym i hiperkalciuria (patrz poniżej – Kwasica metaboliczna i następstwa). Żaden z tych czynników nie pozwala jednocześnie przewidzieć wystąpienia kamicy nerkowej w trakcie leczenia topiramatem. Ponadto, ryzyko to może być większe u pacjentów, którzy przyjmują inne produkty lecznicze sprzyjające powstawaniu kamieni nerkowych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{KR} \leq 70$ ml/min) należy zachować ostrożność stosując topiramát, ponieważ klirens osoczowy i nerkowy topiramatu jest zmniejszony. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek znajdują się w punkcie 4.2, Zaburzenia czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność stosując topiramát, ponieważ klirens topiramatu może być zmniejszony.

Zespół ostrej krótkowzroczności i wtórnej jaskry z zamkniętym kątem przesączania

U pacjentów przyjmujących topiramát obserwowano wystąpienie zespołu składającego się z nagłej krótkowzroczności związanej z wtórną jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia i (lub) ból gałki ocznej. W badaniu okulistycznym można stwierdzić niektóre lub wszystkie z następujących objawów: krótkowzroczność, rozszerzenie źrenic, spłycenie przedniej komory oka, przekrwienie gałki ocznej (zaczerwienienie), odwarstwienia naczyńki, odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki, zmiany dotyczące plamki żółtej (*macular striae*) oraz podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Powyższym objawom może towarzyszyć wysięk nadržęskowy (nad ciałkiem rzęskowym), powodujący przesunięcie do przodu soczewki i tęczówki, z wtórnym zamknięciem kąta przesączania. Objawy zwykle pojawiają się w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia topiramatem. W przeciwieństwie do pierwotnej jaskry z wąskim kątem przesączania, która występuje rzadko u pacjentów w wieku poniżej 40 lat, jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania, związaną z leczeniem topiramatem, obserwowano zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Leczenie obejmuje przerwanie stosowania topiramatu tak szybko, jak to jest klinicznie możliwe w ocenie lekarza prowadzącego, i zastosowanie leczenia zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe. Działanie te na ogół prowadzą do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

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

Należy określić, czy u pacjentów z przebytymi chorobami oka można zastosować topiramát.

Zaburzenia pola widzenia

Zaburzenia pola widzenia zgłaszano u pacjentów otrzymujących topiramát niezależnie od tego, czy występował wzrost ciśnienia śródgałkowego. W badaniach klinicznych, większość tych zdarzeń ustępowała po przerwaniu leczenia topiramatem. Jeśli w jakimkolwiek momencie stosowania topiramatu wystąpią zaburzenia pola widzenia, należy rozważyć przerwanie leczenia topiramatem.

Kwasica metaboliczna i następstwa

Podczas leczenia topiramatem może wystąpić hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (tj. 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 na początku leczenia, jak i w późniejszym okresie leczenia. Zmniejszenie to jest na ogół niewielkie do umiarkowanego (średnio wynosi ono u dorosłych 4 mmol/l po dawkach 100 mg na dobę lub większych oraz około 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci). Rzadko zdarza się, aby u pacjentów stężenie zmniejszyło się poniżej 10 mmol/l. Stany chorobowe lub procedury lecznicze prowadzące do kwasicy (takie jak: choroba nerek, ciężkie choroby układu oddechowego, stan padaczkowy, biegunka, operacja chirurgiczna, dieta ketogeniczna lub niektóre produkty lecznicze) mogą dodatkowo, oprócz samego topiramatu, 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 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).

Zależnie od współistniejących predyspozycji, podczas leczenia topiramatem zaleca się właściwą ocenę obejmującą oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na kwasicę metaboliczną (np. głęboki oddech Kussmaula, duszność, jadłowstręt, nudności, wymioty, nadmierne zmęczenie, częstoskurcz lub zaburzenia rytmu serca), zaleca się oznaczenie stężenia wodorowęglanów w osoczu. Jeśli kwasica metaboliczna wystąpi, a jej objawy utrzymują się lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia topiramatem (stosując stopniowe zmniejszanie dawki).

Topiramát należy stosować ostrożnie u pacjentów z jednocześnie występującymi innymi jednostkami chorobowymi lub u których stosuje się leczenie, stanowiące czynnik ryzyka kwasicy metabolicznej.

Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych w padaczkę są wieloczynnikowe i mogą wynikać z podłoża etiologicznego padaczki lub leczenia przeciwpadaczkowego. Opisywano przypadki zaburzeń funkcji poznawczych u osób dorosłych leczonych topiramatem, które wymagały zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Jednak nie ma wystarczających badań dotyczących wpływu topiramatu na procesy poznawcze u dzieci i wymaga to dalszej badań.

Hiperamonemia i encefalopatia

Podczas leczenia topiramatem zgłaszano przypadki hiperamonemii z encefalopatią lub bez (patrz punkt 4.8). Ryzyko hiperamonemii jest zależne od dawki topiramatu. Hiperamonemię zgłaszano częściej, gdy topiramát 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 skojarzoną topiramatem, należy rozważyć możliwość wystąpienia encefalopatii związanej z hiperamonemią i zaleca się pomiar stężenia amoniaku.

Uzupełnianie substancji odżywczych

U niektórych pacjentów przyjmujących topiramat może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Zaleca się monitorowanie masy ciała u pacjentów otrzymujących topiramat. Jeśli podczas leczenia u pacjenta wystąpi zmniejszenie masy ciała, można rozważyć stosowanie diety uzupełniającej lub zwiększenie ilości spożywanego pokarmu.

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Toramat, 50 mg zawiera żółcień pomarańczową, która może powodować reakcje alergiczne.

Butelka zawiera środek pochłaniający wilgoć. Nie wolno go połykać.

Sód

Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), więc produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramatu na działanie innych leków przeciwpadaczkowych

Topiramat stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenobarbitem, prymidonem) nie wpływa na ich stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym, z wyjątkiem niektórych pacjentów, u których dodanie topiramatu do leczenia fenytoiną może spowodować zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Możliwe, że spowodowane jest to hamowaniem aktywności swoistej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). Z tego powodu u wszystkich pacjentów leczonych fenytoiną, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy toksyczności, zaleca się monitorowanie jej stężenia w osoczu.

Badania interakcji farmakokinetycznych u pacjentów z padaczką wykazały, że dodanie topiramatu do leczenia lamotryginą nie wpływa na stężenie lamotryginy w osoczu w stanie stacjonarnym, po dawkach topiramatu od 100 mg do 400 mg na dobę. Ponadto, nie stwierdzono zmian stężenia topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym w trakcie przerywania stosowania lamotryginy, ani po jej odstawieniu (średnia dawka 327 mg na dobę).

Topiramat jest inhibitorem enzymu CYP 2C19 i może wpływać na inne substancje metabolizowane przez ten enzym (np. diazepam, imipramina, moklobemid, proganil, omeprazol).

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na działanie topiramatu

Fenytoina i karbamazepina zmniejszają stężenie topiramatu w osoczu. Dodanie lub odstawienie fenytoiny lub karbamazepiny do leczenia topiramatem może wymagać dostosowania dawki topiramatu. Dostosowanie dawki należy prowadzić stopniowo do uzyskania odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Dodanie lub odstawienie kwasu walproinowego nie powoduje klinicznie znaczących zmian stężeń topiramatu w osoczu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki topiramatu.

Wyniki tych interakcji zostały zestawione w poniższej tabeli:

LPP podawany jednocześnie z topiramatem	Stężenie LPP w osoczu	Stężenie topiramatu w osoczu
Fenytoina	↔**	↓
Karbamazepina	↔	↓
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NB
Prymidon	↔	NB

↔ = brak wpływu (zmiana $\leq 15\%$)

** = zwiększenie stężenia w osoczu u pojedynczych pacjentów

↓ = zmniejszenie stężenia w osoczu

NB = nie badano

LPP = lek przeciwpadaczkowy

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Digoksyna:

W badaniu pojedynczej dawki, jednoczesne podanie topiramatu spowodowało zmniejszenie pola pod krzywą stężenia (AUC) digoksyny w osoczu o 12%. Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. 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 (OUN):

Jednoczesne stosowanie topiramatu i alkoholu lub innych leków działających hamująco na OUN nie było oceniane w badaniach klinicznych. Zaleca się, aby nie stosować topiramatu jednocześnie z alkoholem lub z innymi lekami wpływającymi hamująco na OUN.

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*):

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

Hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym:

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotniczek, zastosowano jednocześnie złożony doustny lek antykoncepcyjny zawierający 1 mg noretynodronu (NET) i 35 mikrogramów etynyloestradiolu (EE). Topiramat zastosowany jednocześnie, jako jedyny lek przeciwpadaczkowy, w

dawkach od 50 do 200 mg na dobę nie powodował statystycznie istotnych zmian w średniej ekspozycji (AUC) dla żadnego ze składników doustnego leku antykoncepcyjnego. W innym badaniu, ekspozycja na EE była statystycznie istotnie zmniejszona po dawkach topiramatu 200 mg, 400 mg i 800 mg na dobę (odpowiednio o 18%, 21% i 30%) stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentek z padaczką przyjmujących kwas walproinowy. W obu badaniach, topiramat (podawany w dawkach od 50 mg do 200 mg na dobę zdrowym ochotniczkom oraz w dawkach od 200 mg do 800 mg na dobę pacjentkom z padaczką) nie wpływał istotnie na ekspozycje 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). Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nie jest znane.

U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym z produktem leczniczym Toramat należy wziąć pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności antykoncepcji i nasilenie krwawienia międzymiesiączkowego. Pacjentki należy poprosić o zgłaszanie wszelkich zmian dotyczących krwawień. Skuteczność antykoncepcyjna może być zmniejszona nawet gdy brak krwawienia międzymiesiączkowego. Kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym należy zalecić stosowanie również mechanicznej metody antykoncepcji.

Lit:

U zdrowych ochotników zaobserwowano zmniejszenie wartości pola pod krzywą (wartości AUC o 18%) układowej ekspozycji na lit podczas jednoczesnego podawania z topiramatem w dawce 200 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym farmakokinetyka litu nie była zmieniona podczas leczenia topiramatem w dawce 200 mg na dobę; zaobserwowano jednak zwiększenie układowej ekspozycji (wartości AUC o 26%) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg na dobę. Podczas jednoczesnego podawania z topiramatem należy monitorować stężenia litu.

Rysperydon:

W badaniu interakcji leków po podaniu dawki pojedynczej zdrowym ochotnikom i dawki wielokrotnej pacjentom z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wykazano podobne wyniki. Podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w rosnących dawkach wynoszących 100 mg, 250 mg i 400 mg na dobę stwierdzono zmniejszenie układowej ekspozycji (zmniejszenie wartości AUC w stanie stacjonarnym o 16% i 33%, odpowiednio po dawkach 250 mg i 400 mg na dobę) rysperydonu (stosowanego w dawkach od 1 mg do 6 mg na dobę). Jednak różnice w wartości AUC dla całej aktywnej frakcji rysperydonu stosowanego oddzielnie oraz stosowanego jednocześnie z topiramatem nie były istotne statystycznie. Obserwowano minimalne zmiany parametrów farmakokinetycznych całej aktywnej frakcji (rysperydonu i 9-hydroksyrysperydonu) oraz brak zmian farmakokinetyki 9-hydroksyrysperydonu. Nie stwierdzono istotnych zmian układowej ekspozycji całej aktywnej frakcji ani topiramatu. Po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem (w dawkach od 1 mg do 6 mg na dobę) działania niepożądane zgłaszano częściej niż przed włączeniem topiramatu (w dawkach od 250 mg do 400 mg na dobę) – odpowiednio 90% i 54%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po dodaniu topiramatu do leczenia rysperydonem były: senność (27% i 12%), parestezje (22% i 0%) oraz nudności (odpowiednio 18% i 9%).

Hydrochlorotiazyd (HCTZ):

W badaniu interakcji leków prowadzonymi z udziałem zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne HCTZ (stosowanego w dawce 25 mg co 24 godziny) i topiramatu (stosowanego w dawce 96 mg co 12 godzin), zarówno, gdy leki te były stosowane pojedynczo, jak i jednocześnie. 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. Znaczenie kliniczne tej zmiany nie jest znane. Po dodaniu HCTZ do terapii

topiramatem może być konieczne dostosowanie dawki topiramatu. Parametry farmakokinetyczne HCTZ w stanie stacjonarnym nie zmieniły się istotnie podczas jednoczesnego stosowania topiramatu. Wyniki badań laboratoryjnych wskazały także na zmniejszenie stężenia potasu w surowicy po podaniu topiramatu lub HCTZ, które było większe, gdy zastosowano topiramat i HCTZ jednocześnie.

Metformina:

W badaniu interakcji leków, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne metforminy i topiramatu w osoczu, gdy leki te podawane były oddzielnie oraz gdy metforminę i topiramat podawano jednocześnie. Wyniki tego badania wskazały, że średnie maksymalne stężenie (C_{max}) oraz średnie wartości pola pod krzywą zależności stężenia metforminy w osoczu od czasu (AUC_{0-12h}), dla metforminy zwiększyły się odpowiednio o 18% i 25%, podczas gdy klirens leku zmniejszył się o 20%, gdy metformina była podawana jednocześnie z topiramatem.

Topiramat nie wpływał na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego (t_{max}) metforminy. Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne. Po doustnym podaniu topiramatu, gdy podawany jest on jednocześnie z metforminą, jego klirens ulega zmniejszeniu. Nie jest znany zakres zmian klirensu topiramatu. Kliniczne znaczenie wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu jest niejasne. Należy zwrócić szczególną uwagę na właściwe monitorowanie parametrów przebiegu cukrzycy, u pacjentów leczonych metforminą, gdy produkt Toramat jest dodawany lub wycofywany z terapii.

Pioglitazon:

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym u zdrowych ochotników oceniano parametry farmakokinetyczne topiramatu i pioglitazonu w stanie stacjonarnym, gdy leki podawano oddzielnie lub jednocześnie. Zaobserwowano zmniejszenie $AUC_{\tau,ss}$ pioglitazonu o 15% i brak zmian wartości $C_{max,ss}$. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Ponadto, stwierdzono zmniejszenie odpowiednio o 13% i 16% wartości $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ aktywnego hydroksymetabolitu, jak również zmniejszenie o 60% wartości $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ aktywnego ketometabolitu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

Jeśli Toramat jest dodawany do leczenia pioglitazonem lub pioglitazon jest dodawany do leczenia produktem Toramat, należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe monitorowanie parametrów kontroli cukrzycy.

Glibenklamid:

W badaniu interakcji leków przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu II 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-transhydroksygliburyd (M1) i 3-cis-hydroksygliburyd (M2), także zmniejszyła się odpowiednio o 13% i 15%. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym nie zmieniła się podczas jednoczesnego podawania glibenklamidu.

W przypadku dodania topiramatu do terapii glibenklamidem lub glibenklamidu do leczenia topiramatem należy uważnie monitorować pacjentów w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Inne rodzaje interakcji

Leki predysponujące do wystąpienia kamicy nerkowej

Topiramat stosowany jednocześnie z innymi lekami predysponującymi do wystąpienia kamicy nerkowej może zwiększać ryzyko jej wystąpienia. Podczas stosowania topiramatu należy unikać

takich leków, 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 interakcji farmakokinetycznych leków:

Przeprowadzono badania kliniczne w celu oceny możliwych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy topiramatem a innymi lekami. Zmiany wartości $C_{\max}$ lub AUC jako wynik interakcji zestawiono poniżej. W drugiej kolumnie (stężenie jednocześnie stosowanego leku) przedstawiono zmianę wartości stężenia jednocześnie stosowanego leku, wymienionego w pierwszej kolumnie, po dodaniu topiramatu. W trzeciej kolumnie (stężenie topiramatu) przedstawiono wpływ jednocześnie stosowanego leku, wymienionego w kolumnie pierwszej, na stężenie topiramatu.

Podsumowanie wyników dodatkowych badań klinicznych dotyczących interakcji farmakokinetycznych leków		
Lek stosowany z topiramatem	Stężenie leku stosowanego z topiramatem ^a	Stężenie topiramatu ^a
Amitryptylina	↔ Zwiększenie o 20% wartości $C_{\max}$ i AUC metabolitu nortryptyliny	NB
Dihydroergotamina (podanie doustne i podskórne)	↔	↔
Haloperydol	↔ Zwiększenie o 31% wartości AUC dla zmniejszonej ilości metabolitu	NB
Propranolol	↔ Zwiększenie o 17% wartości $C_{\max}$ 4-OH-propranololu (topiramat 50 mg co 12 godz.)	Zwiększenie wartości $C_{\max}$ o 9% i 16%, zwiększenie wartości AUC o 9% i 17% (odpowiednio 40 mg i 80 mg propranololu co 12 godz.)

Sumatryptan (podanie doustne i podskórne)	↔	NB
Pizotyfen	↔	↔
Diltiazem	Zmniejszenie o 25% wartości AUC diltiazemu oraz zmniejszenie wartości dla DEA o 18% i ↔ dla DEM*	Zwiększenie wartości AUC o 20%
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	Zwiększenie wartości AUC o 16% (topiramat 50 mg co 12 godz.) ^b	↔

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

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

NB = nie badano

*DEA = deacetylodiltiazem, DEM = N-demetylodiltiazem

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 wykazuje działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików. U szczurów topiramat przenika przez barierę łożyskową.

U ludzi topiramat przenika przez barierę łożyska i stwierdzano podobne stężenia we krwi pępowinowej i krwi matki.

Dane kliniczne pochodzące z rejestru ciąż wskazują, że dzieci które były narażone na topiramat w monoterapii mają:

Poważne wady wrodzone i zahamowanie wzrostu płodu

- podczas pierwszego trymestru ciąży występuje zwiększone ryzyko pojawienia się wrodzonych wad rozwojowych (w szczególności rozszczep wargi/podniebienia, spodziektwo i anomalie dotyczące różnych części ciała). Dane z rejestru ciąż NAAED dotyczące monoterapii

topiramatem wykazały około 3 razy większe częstsze występowanie dużych wad wrodzonych (4,3%), w porównaniu z referencyjną grupą nieotrzymującą 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 występuje zwiększone ryzyko działania teratogennego, związanego ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w terapii skojarzonej. 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 topiramat.

- zwiększoną częstość występowania małej urodzeniowej masy ciała (<2500 gramów) w porównaniu z grupą wzorcową.
- zwiększoną częstość występowania wolniejszego rozwoju płodu w odniesieniu do wieku ciążowego (ang: SGA, small for gestational age; definiowanego jako masa ciała poniżej 10-tego percentyla skorygowanego do wieku ciążowego, stratyfikowanego w zależności od płci). W północnoamerykańskim rejestrze leków przeciwpadaczkowych stosowanych w ciąży ryzyko wystąpienia SGA u dzieci kobiet otrzymujących topiramat wynosiło 18% w porównaniu z 5% u dzieci kobiet zdrowych i nieprzyjmujących LPP. Nie określono 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 topiramat 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 topiramat w życiu płodowym w porównaniu z dziećmi matek chorych na padaczkę nienarażonych na LPP.

Wskazanie w leczeniu padaczki

- Topiramat 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 topiramát 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 bólom migrenowym

Topiramát jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym

Topiramát 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 Toramat.

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 topiramát.

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 topiramát 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).

Wpływ na płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Topiramát wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Topiramát wpływa 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 potencjalnie niebezpieczne u pacjentów kierujących pojazdami lub obsługujących maszyny, zwłaszcza do czasu ustalenia indywidualnej reakcji pacjenta na produkt leczniczy.

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 otrzymujących placebo), którzy wzięli udział w 20 badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą oraz z danych 2847 pacjentów uczestniczących w 34 badaniach z otwartą próbą. Badanie dotyczyło zastosowania topiramatu odpowiednio w terapii uzupełniającej pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, częściowych napadów padaczkowych i napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut, jak i w monoterapii w przypadku świeżo rozpoznanej padaczki lub profilaktyce migreny. Większość występujących w badaniach klinicznych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań klinicznych, jak i w trakcie obserwacji w okresie porejestacyjnym (oznaczone “*”) zostały wymienione wg częstości ich występowania w badaniach klinicznych w tabeli 1. Częstości występowania są następujące:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyst często $\geq 1/1\,000$ do $<1/100$

Rzadko $\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$

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

Najczęstsze działania niepożądane (o częstości występowania $>5\%$ i większej od obserwowanej w badaniach z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo dla topiramatu stosowanego w co najmniej jednym wskazaniu) 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, niewyraźne widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, rozdrażnienie i zmniejszenie masy ciała.

Tabela 1: Działania Niepożądane Topiramatu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie nosa i gardła*				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	leukopenia, małopłytkowość, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia	neutropenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość			obrzęk alergiczny*
Zaburzenia metabolizmu i		jadłowstręt, Zmniejszenie apetytu	kwasica metaboliczna, hipokaliemia,	kwasica hiperchloremiczna	

Tabela 1: Działania Niepożądane Topiramatu					
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Nieznana
odżywiania			zwiększony apetyt, polidypsia	hiperamonemia *, encefalopatia związana z hiperamonemią *	
Zaburzenia psychiczne	depresja	spowolnienie procesów myślowych, bezsenność, zaburzenie ekspresji werbalnej, lęk, stan splątania, dezorientacja, agresja, zmiany nastroju, pobudzenie, chwiejny nastrój, nastrój depresyjny, gniew, nieprawidłowe zachowanie	myśli samobójcze, próby samobójcze, omamy, zaburzenia psychotyczne, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, apatia, brak spontanicznej mowy, zaburzenia snu, chwiejność afektu, obniżenie libido, niepokój ruchowy, płacz, zacinanie się w mowie, euforyczny nastrój, paranoja, perseweracja, napady lęku, 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 braku nadziei/rozpacz*, hipomania,	
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje, senność, zawroty głowy	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia kognitywne, upośledzenie umysłowe, zaburzenia funkcji psychoruchowych, drgawki,	zmniejszony poziom świadomości, drgawki typu grand mal, zaburzenie pola widzenia, zespół napadów częściowych, zaburzenia mowy, nadaktywność psychoruchowa,	apraksja, zaburzenia rytmu okołodobowego, hiperestezja, osłabienie węchu, brak węchu, drżenie samoistne, akinezja, brak	

Tabela 1: Działania Niepożądane Topiramatu					
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
		zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenie, letarg, niedoczulica, oczopląs, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, upośledzenie wymowy, drżenie zamiarowe, uspokojenie	omdlenia, zaburzenia czucia, nadmierna produkcja śliny, nadmierna senność, afazja, powtarzanie, hipokineza, dyskineza, posturalne zawroty głowy, zaburzenia jakości snu, uczucie pieczenia, utrata czucia, węch opaczny, zespół mózdkowy, dysestezja, upośledzenie smaku, stupor, niezdarność, aura migrenowa, brak smaku, dysgrafia, dysfazja, neuropatia obwodowa, stany przedomdleniowe, dystonia, mrowienie	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 jednostronną, ślepotą przemijającą, jaskra, zaburzenia akomodacji, uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, mroczki iskrzące, ubytek pola widzenia, obrzęk powiek*, ślepotą zmierzchową, niedowidzenie	jaskra z zamkniętym kątem*, zwyrodnienie płamki żółtej*, zaburzenia ruchu gałek ocznych*, obrzęk spojówek*, zapalenie naczyń w oku
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne, ból ucha	głuchota, głuchota jednostronna, głuchota neurosensoryczna, poczucie		

Tabela 1: Działania Niepożądane Topiramatu					
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
			dyskomfortu w uchu, uszkodzenie słuchu		
Zaburzenia serca			bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie, 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 plamista, przebarwienia skóry, alergiczne	zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*, patologiczny odór skórny,	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*

Tabela 1: Działania Niepożądane Topiramatu					
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
			zapalenie skóry, obrzęk twarzy	obrzęk wokół oczu*, lokalna pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		artralgia, kurcze mięśni, bóle mięśni, drżenia mięśniowe, osłabienie mięśni, 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 chodzenia, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia	hipertermia, nadmierne pragnienie, dolegliwości grypopodobne*, spowolnienie, uczucie chłodu w peryferyjnych częściach ciała, uczucie upojenia alkoholowego, uczucie niepokoju	obrzęk twarzy	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała	zwiększenie masy ciała*	kryształy obecne w moczu, nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem), zmniejszona liczba białych krwinek, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	
Uwarunkowania			trudności w uczeniu się		

Tabela 1: Działania Niepożądane Topiramatu					
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
społeczne					
* zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu 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 ślepą próbą i kontrolą placebo, obejmują:

- zmniejszony apetyt,
- zwiększony apetyt,
- kwasicę hiperchloremiczną,
- hipokaliemię,
- zaburzenia zachowania,
- napady agresji,
- apatię,
- zaburzenia zasypiania,
- myśli samobójcze,
- zaburzenia koncentracji,
- letarg,
- zaburzenia rytmu okołodobowego,
- sen niskiej jakości,
- nasilone łzawienie,
- bradykardię zatokową,
- nieprawidłowe odczucia,
- zaburzenia chodu.

Działania niepożądane, które zgłaszano tylko u dzieci podczas badań z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo obejmują:

- eozynofilię,
- nadaktywność psychoruchową,
- zawroty głowy,
- 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 przedmiotowe i podmiotowe

Opisywano przypadki przedawkowania topiramatu. Do objawów podmiotowych i przedmiotowych należały drgawki, senność, zaburzenia mowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia myślenia, letarg, zaburzenie koordynacji, stupor, obniżenie ciśnienia tętniczego, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresja. 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; kod ATC: N03AX11

Topiramat jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego topiramatu oraz jego działania w profilaktyce migreny. W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych przeprowadzonych na hodowli neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować przeciwpadaczkowe działanie topiramatu.

Topiramat blokował potencjały czynnościowe wielokrotnie wywoływane przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów w sposób zależny od czasu, 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 receptora GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramat nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.

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

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

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

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

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

Napady typu "absence"

Przeprowadzono dwa małe badania, z jedną grupą badania, u dzieci w wieku od 4 do 11 lat (CAPSS-326 i TOPAMATABS-001). W jednym brało udział 5 dzieci a w drugim 12 dzieci, zanim zostały przerwane wcześniej z powodu braku odpowiedzi na leczenie. Zastosowane dawki wynosiły do około 12 mg/kg mc. w badaniu TOPAMATABS-001 i nie więcej niż 9 mg/kg/mc. na dobę lub 400 mg 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

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

Topiramatu nie jest silnym induktorem enzymów metabolizujących. Topiramatu może być stosowany niezależnie od posiłków. 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

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

Na podstawie badania radioaktywności moczu średni stopień wchłaniania po doustnym podaniu 100 mg topiramatu znakowanego ^{14}C 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 i (lub) w erytrocytach, które są wysycane, jeśli *in vitro* stężenie topiramatu w osoczu było większe niż 4 $\mu\text{g/ml}$. Objętość dystrybucji zmieniała się odwrotnie proporcjonalnie do dawki. Średnia względna objętość dystrybucji wynosiła od 0,8 do 0,55 l/kg po podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 100 mg do 1200 mg. Objętość dystrybucji zależy od płci, u kobiet objętość dystrybucji jest o około 50% mniejsza niż u mężczyzn. Jest to związane z większą procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie kobiet i nie ma następstw klinicznych.

Metabolizm

U zdrowych ochotników topiramat jest umiarkowanie metabolizowany (około 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 sześć metabolitów topiramatu powstających w wyniku hydroksylacji, hydrolizy lub łączenia z kwasem glukuronowym. Każdy metabolit występował w ilości mniejszej niż 3% całkowitej aktywności promieniotwórczej wykrytej 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 wydalone są głównie przez nerki (co najmniej 81% 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 kanalikową reabsorpcję topiramatu. Dane te potwierdzono w badaniach na szczurach, u których po jednoczesnym stosowaniu topiramatu i probenecydu stwierdzono zwiększenie nerkowego klirensu topiramatu. Całkowity klirens osoczowy u ludzi po podaniu doustnym topiramatu wynosi ok. 20 do 30 ml/min.

Liniiowość/nieliniiowość

Topiramat wykazuje niewielką zmienność międzyosobniczą pod względem stężenia w osoczu, w związku z czym jego właściwości farmakokinetyczne są przewidywalne. U zdrowych ochotników farmakokinetyka topiramatu jest liniowa, ze stałym klirensem osoczowym oraz polem powierzchni pod krzywą rosnącym w zależności od dawki po doustnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 100 mg do 400 mg. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stan stacjonarny stężenia w osoczu jest osiągnięty po 4 do 8 dniach. Średnia wartość C_{max} po podaniu wielokrotnym dawki doustnej 100 mg dwa razy dziennie zdrowym ochotnikom wyniosła 6,76 $\mu\text{g/ml}$. Po wielokrotnym podawaniu dwa razy na dobę dawek 50 mg i 100 mg topiramatu, średni okres półtrwania w osoczu wynosił około 21 godzin.

Stosowanie z innymi lekami przeciwdepresyjnymi

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

Niewydolność nerek

Klirens osoczowy i nerkowy topiramatu zmniejsza się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (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. Dodatkowo, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte później dla każdej dawki. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu

umiarkowanym do ciężkiego zaleca się zastosowanie połowy zwykle zalecanej 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. Aby uniknąć gwałtownego obniżenia stężenia topiramatu we krwi podczas hemodializy, może być konieczne zastosowanie dodatkowej dawki topiramatu. Podczas dostosowywania dawki należy wziąć pod uwagę: 1) czas trwania dializy, 2) szybkość klirensu systemu dializacyjnego, oraz 3) rzeczywisty klirens nerkowy topiramatu u pacjenta poddawanego dializie.

Niewydolność wątroby

Klirens osoczowy topiramatu zmniejsza się o około 26% u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność stosując topiramatu 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 (farmakokinetyka u dzieci w wieku do 12 lat):

Farmakokinetyka topiramatu u dzieci, tak jak u osób dorosłych w leczeniu uzupełniającym, jest liniowa; klirens jest niezależny od dawki, natomiast stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększają się proporcjonalnie do dawki. U dzieci klirens jest jednak większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji krótszy. Dlatego też stężenia topiramatu w osoczu po tej samej dawce w mg/kg mc. mogą być niższe u dzieci niż u osób dorosłych. Tak jak u osób dorosłych, leki przeciwpadaczkowe pobudzające enzymy wątrobowe zmniejszają stężenia topiramatu w osoczu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach przedklinicznych wykazano, że u badanych gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki) topiramatu działa teratogenne. U myszy, topiramatu podawany w dawce 500 mg/kg masy ciała na dobę powodował zmniejszenie masy płodu oraz hamował proces kostnienia szkieletu i jednocześnie działał toksycznie na organizm matki. Całkowita liczba wad wrodzonych występujących u płodu myszy wzrosła we wszystkich badanych grupach, którym podawano topiramatu w dawkach: 20, 100 i 500 mg/kg masy ciała na dobę.

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

Zaobserwowane u szczurów i królików działanie teratogenne podobne do występującego po inhibitorach anhidrazy węglanowej, któremu nie towarzyszyły deformacje płodu u ludzi. Wpływ topiramatu na wzrost wykazano przez zmniejszoną wagę urodzeniową oraz zmniejszony przyrost masy ciała młodych karmionych mlekiem matki, która otrzymywała produkt w dawce 20 lub

100 mg/kg masy ciała na dobę w trakcie ciąży lub w okresie karmienia. Wykazano, że u szczurów topiramat przenika przez barierę łożyska.

Topiramat podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas całego okresu rozwoju (okres niemowlęcy, dzieciństwo, wiek dojrzewania), wywoływał u dorastających szczurów podobne działanie toksyczne, jak u dorosłych osobników (zmniejszone przyjmowanie pokarmów, mniejszy przyrost masy ciała, hipertrofia centralnej części zrazików wątrobowych). Nie wykazano istotnego wpływu leku na wzrost kości długich (goleń), na gęstość mineralną kości udowej, przedwczesne odstawienie od piersi oraz rozwój właściwości rozrodczych, zmiany neurologiczne (włącznie z wpływem na zdolności poznawcze, pamięć i koncentrację), krycie, płodność oraz parametry hysterotomii.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Żelowana skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E171)
Żółcień pomarańczowa (E110) (tylko w tabletkce Toramat, 50 mg)
Żelaza tlenek żółty (E172) (tylko w tabletkce Toramat, 50 mg, 100 mg, 200 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w tabletkce Toramat, 100 mg, 200 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka z plastiku

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Blister

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu bezpośrednim w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest dostępny w butelkach plastikowych z polietylenu o wysokiej gęstości z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i z otwieranym wieczkiem z polietylenu o niskiej gęstości, zawierających 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 i 200 tabletek powlekanych. W butelce znajduje się pochłaniacz z żelazem krzemionkowym jako środek pochłaniający wilgoć.

Produkt leczniczy jest również dostępny w blistrach z folii aluminiowej zawierających 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 i 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert Str. 23
40764 Langenfeld
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Toramat, 25 mg: 14935
Toramat, 50 mg: 14936
Toramat, 100 mg: 14937
Toramat, 200 mg: 14938

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.10.2008
Data wydania przedłużenia pozwolenia: 28.04.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO