

▼ 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.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oritop, 25 mg, tabletki powlekane
Oritop, 50 mg, tabletki powlekane
Oritop, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oritop, 25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 20,1 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Oritop, 50 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 40,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Oritop, 100 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg topiramatu (*Topiramatum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 80,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Oritop, 25 mg, tabletki powlekane:

Białe tabletki powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „E” po jednej stronie i „23” po drugiej stronie.

Oritop, 50 mg, tabletki powlekane:

Jasnożółte tabletki powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem „E” po jednej stronie i „33” po drugiej stronie.

Oritop, 100 mg, tabletki powlekane:

Ciemnożółte tabletki powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „E” po jednej stronie i „23” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

U pacjentów z atakami padaczki lub bez 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 dorosłych przyjmujących topiramate w dawkach do 100 mg na dobę w profilaktyce migreny. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci topiramate odstawiano stopniowo przez okres 2-8 tygodni.

Monoterapia padaczki

Zalecenia ogólne

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

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

Dorośli

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

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

Dzieci i młodzież (dzieci w wieku powyżej 6 lat)

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

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

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

Dorośli

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

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

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

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i powyżej)

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

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

Migrena

Dorośli

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

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

Niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść ze stosowania produktu w całkowitej dawce dziennej rzędu 50 mg na dobę. Pacjenci otrzymywali produkt w całkowitej dawce dziennej do 200 mg na dobę. Chociaż u niektórych pacjentów dawka ta może być odpowiednia, zalecane jest, aby zwrócić szczególną uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

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

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Oritop w szczególnych grupach pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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 Oritop jest dostępny w postaci tabletek powlekanych. Tabletek powlekanych nie należy dzielić ani łamać. Produkt Oritop może być podawany niezależnie od posiłków, należy go połknąć nie przeżuwając, popijając wystarczającą ilością płynu.

W przypadku konieczności zastosowania mniejszej dawki niż 25 mg, należy użyć inne produkty lecznicze zawierające topiramat jako substancje czynną.

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

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

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 topiramát oraz rodzicom/opiekunom dziewczynek. Do opakowania produktu leczniczego Oritop dołączona jest karta pacjenta.

Oligohydroza

Topiramát może powodować oligohydrozę (zmniejszone wydzielanie potu). Zmniejszone pocenie się oraz hipertermia (podwyższenie temperatury ciała) mogą występować zwłaszcza u małych dzieci przy wysokiej temperaturze otoczenia.

Zaburzenia nastroju/depresja

Podczas stosowania topiramátu obserwowano częstsze występowanie zaburzeń nastroju i depresji.

Próby samobójcze/myśli samobójcze

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

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z podwójną ślepą próbą zdarzenia samobójcze związane z przyjmowaniem leku (myśli samobójcze, próby samobójcze i rzeczywiste samobójstwa) występowały z częstością 0,5% u pacjentów leczonych topiramátem (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 toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka [ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN]) (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o objawach ciężkich reakcji skórnych. W razie podejrzenia SJS lub TEN, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Oritop.

Kamica nerkowa

U niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z predyspozycją do kamicy nerkowej, może wystąpić zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych i związanych z tym objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak: kolka nerkowa, bóle w okolicy lędźwiowej czy 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 topiramátem. Ponadto, ryzyko to może być zwiększone u pacjentów, którzy przyjmują inne produkty lecznicze sprzyjające powstawaniu kamieni nerkowych.

Zaburzenia czynności nerek

Topiramát należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} \leq 70$ mL/min), ze względu na zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy dla topiramátu. W celu zapoznania się ze szczegółowymi zaleceniami dotyczącymi podawania u pacjentów z ograniczoną funkcją 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 (zaczerwienie), 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, jak i u dorosłych. Leczenie obejmuje: najszybsze, jak to tylko możliwe w ocenie lekarza prowadzącego, przerwanie leczenia topiramatem i postępowanie zmierzające do obniżenia ciśnienia w gałce ocznej. Działania te zwykle prowadzą do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nielezione podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe niezależnie od etiologii może prowadzić do poważnych następstw, w tym całkowitą utratę wzroku.

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

Zaburzenia pola widzenia

U pacjentów otrzymujących topiramatem zgłaszano zaburzenia pola widzenia, które były niezależne od zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego. Podczas badań klinicznych, większość z tych zdarzeń ustępowała po odstawieniu topiramatu. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas leczenia topiramatem wystąpią zaburzenia pola widzenia, należy rozważyć przerwanie leczenia.

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 potencjalnie 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 dziecięcej ani u 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 stanów predysponujących, podczas leczenia topiramatem zaleca się właściwą ocenę obejmującą oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy. W razie wystąpienia objawów kwasicy metabolicznej (takich jak np. oddech Kussmaula, duszności, jadłowstręt, mdłości,

wymioty, nadmierne zmęczenie, częstoskurcz lub arytmia) zaleca się zmierzyć poziom wodorowęglanów w surowicy. Jeśli dojdzie do wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej, lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie terapii topiramatem (poprzedzone stopniowym redukowaniem dawek).

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

Zaburzenie funkcji poznawczych

Zaburzenie poznawcze w przypadku padaczki może mieć wiele przyczyn, w zależności od przyjętej etiologii, rodzaju padaczki oraz rodzaju leczenia. W literaturze fachowej można znaleźć informacje o zaburzeniach funkcji poznawczych u dorosłych poddawanych leczeniu topiramatem, wymagających zmniejszenia dawkowania leku lub zaprzestania leczenia. Jednakże przeprowadzone badania nad skutkami leczenia topiramatem u dzieci są wciąż niewystarczające i wymagają pogłębienia.

Hiperamonemia i encefalopatia

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

Uzupełnianie substancji odżywczych

U niektórych pacjentów może wystąpić utrata masy ciała podczas leczenia topiramatem. Zaleca się monitorowanie w kierunku utraty masy ciała u pacjentów przyjmujących topiramat.

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

Substancje pomocnicze

Nietolerancja laktozy

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

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

Uwaga! Pojemnik na tabletki zawiera saszetkę osuszającą. Nie połykać.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ topiramat 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. Wyjątek rzadko stanowią pacjenci, u których dodanie topiramat do leczenia fenytoiną mogło sporadycznie spowodować zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu. Możliwe, że spowodowane jest to hamowaniem aktywności swoistej izoformy polimorficznego enzymu (CYP2C19). Z tego powodu, u pacjentów leczonych fenytoiną, u których występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy toksyczności, zaleca się monitorowanie jej stężenia.

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

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

Wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na topiramát

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. Interakcje topiramatu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (LPP) zostały zestawione w poniższej tabeli:

LPP stosowane razem z topiramatem	Stężenie LPP w osoczu	Stężenie topiramatu w osoczu
Fenytoina	↔**	↓
Karbamazepina (CBZ)	↔	↓
Kwas walproinowy	↔	↔
Lamotrygina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NB
Prymidon	↔	NB
↔ = brak wpływu (zmiana ≤ 15%) ** = zwiększenie stężenia w osoczu u pojedynczych pacjentów ↓ = zmniejszenie stężenia w osoczu NB = nie badano LPP = lek przeciwpadaczkowy		

Interakcje z innymi lekami

Digoksyna

W badaniu z użyciem pojedynczej dawki, pole pod krzywą stężenia digoksyny w osoczu (AUC) zmniejszyło się o 12% wskutek jednoczesnego podania topiramatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie zostało ustalone. U pacjentów leczonych digoksyną, którym jednocześnie podaje się lub odstawia topiramát, 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 zmniejszoną skuteczność topiramatu, będącą wynikiem zmniejszonego jego stężenia we krwi, podczas jednoczesnego stosowania topiramatu z dziurawcem zwyczajnym. Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych oceniających możliwość wystąpienia tej interakcji.

Hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym

W badaniu interakcji farmakokinetycznych ze złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi u zdrowych ochotniczek użyto produktu zawierającego 1 mg noretynodronu (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 środka antykoncepcyjnego. W innym badaniu, ekspozycja na EE była zmniejszona w stopniu statystycznie istotnym, w przypadku podawania topiramatu w dawkach 200, 400 i 800 mg na dobę (odpowiednio o 18%, 21% i 30%), w terapii dodanej u chorych z padaczką otrzymujących także kwas walproinowy. W obu wspomnianych badaniach, topiramát (podawany w dawce od 50 do 200 mg na dobę u zdrowych

ochotniczek i 200-800 mg na dobę u pacjentek z padaczką) nie wpływał znamienne na ekspozycję na NET. 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). Kliniczne znaczenie zaobserwowanych zmian nie jest znane. U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym z produktem leczniczym Oritop 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 obserwowano zmniejszenie (wartości AUC o 18%) układowej ekspozycji na lit podczas jednoczesnego stosowania z topiramatem w dawce 200 mg na dobę. U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym podczas leczenia topiramatem w dawce 200 mg na dobę, farmakokinetyka litu była niezmienną; obserwowano jednak zwiększenie układowej ekspozycji (wartości AUC o 26%) po podaniu topiramatu w dawkach do 600 mg na dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania z topiramatem należy monitorować stężenie litu we krwi.

Rysperydon

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

Hydrochlorotiazyd (HCTZ)

W badaniach interakcji z innymi lekami prowadzonymi z udziałem zdrowych ochotników, oceniano w stanie stacjonarnym parametry farmakokinetyczne HCTZ (stosowanego w dawce 25 mg raz na dobę) i topiramatu (stosowanego w dawce 96 mg co 12 godzin), zarówno wówczas, gdy leki te były stosowane pojedynczo, jak i równocześnie. Wyniki tego badania wskazują, że maksymalne stężenie (C_{max}) topiramatu zwiększało się o 27%, a wartość AUC zwiększała się o 29%, gdy do leczenia topiramatem dodano HCTZ. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane. Dodanie HCTZ do terapii topiramatem może wymagać dostosowania dawek topiramatu.

Parametry farmakokinetyczne HCTZ w stanie stacjonarnym nie zmieniły się istotnie w trakcie równoczesnego podawania topiramatu. Badania laboratoryjne wskazały także zmniejszenie stężenia potasu w surowicy w następstwie podania topiramatu lub HCTZ, które było większe wówczas, gdy HCTZ i topiramat stosowano jednocześnie.

Metformina

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

jednocześnie z topiramatem. Topiramat nie wpływał na czas osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}) metforminy. Znaczenie kliniczne wpływu topiramatu na farmakokinetykę metforminy jest niejasne. Po doustnym podaniu topiramatu, gdy podawany jest on jednocześnie z metforminą, jego klirens ulega zmniejszeniu. Nie jest znany zakres zmian klirensu topiramatu. Kliniczne znaczenie wpływu metforminy na farmakokinetykę topiramatu jest niejasne.

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

Pioglitazon

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

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.

Hipotermia, definiowana jako nieplanowany spadek temperatury ciała do $< 35^{\circ}\text{C}$ była zgłaszana po jednoczesnym zastosowaniu topiramatu oraz kwasu walproinowego (VPA) zarówno w połączeniu z towarzyszącą hiperamonemią jak i bez hiperamonemii. Takie działanie niepożądane u pacjentów stosujących jednocześnie topiramat i walproinian może wystąpić po rozpoczęciu 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 topiramaty we krwi) pokazuje wpływ zastosowania leku wymienionego w pierwszej kolumnie na stężenie topiramaty.

Podsumowanie wyników dodatkowych badań klinicznych dotyczących farmakokinetycznych interakcji leku		
Lek stosowany z topiramatem	Stężenie leku stosowanego z topiramatem^a	Stężenie topiramaty^a
Amitryptylina	↔ 20% zwiększenie wartości C_{max} i AUC dla metabolitu nortryptyliny	NB
Dihydroergotamina (p.o. i s.c.)	↔	↔
Haloperydol	↔ 31% zwiększenie wartości AUC dla zmniejszonej ilości metabolitu	NB
Propranolol	↔ 17% zwiększenie wartości C_{max} dla 4-OH-propranololu (topiramat 50 mg co 12 godzin)	9% i 16% zwiększenie wartości C_{max} , 9% i 17% zwiększenie wartości AUC (propranolol 40 i 80 mg odpowiednio co 12 godzin)
Sumatryptan (p.o. i s.c.)	↔	NB
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% zmniejszenie wartości AUC dla diltiazemu i 18% obniżenie wartości dla DEA oraz ↔ dla DEM*	20% zwiększenie wartości AUC
Wenlafaksyna	↔	↔
Flunaryzyna	16% zwiększenie wartości AUC (topiramat 50 mg co 12 godzin) ^b	↔
^a % zmiany wartości średniego stężenia maksymalnego C_{max} lub pola 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 zależne od topiramatu

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 barierę łożyska i stwierdzano podobne stężenia we krwi pępowinowej i krwi matki.

Dane kliniczne pochodzące z rejestru ciąż wykazują, że u niemowląt narażonych w życiu płodowym na topiramat stosowany w monoterapii występują:

Poważne wady wrodzone i zahamowanie wzrostu płodu

- Zwiększone ryzyko pojawienia się wad wrodzonych (zwłaszcza rozszczep wargi/podniebienia, spodziectwo i anomalie dotyczące różnych części ciała) w następstwie ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży. Dane z północnoamerykańskiego rejestru ciąż zawierającego leki przeciwpadaczkowe (ang. *North American Antiepileptic Drug NAAED*) dotyczące topiramatu stosowanego w monoterapii, wskazują około 3-krotnie większą częstość występowania poważnych wad wrodzonych (4,3%) w porównaniu do grupy referencyjnej nieprzyjmującej leków padaczkowych (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%). Dodatkowo, wyniki innych badań wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia działania teratogennego leków przeciwpadaczkowych stosowanych w terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią; Stwierdzone ryzyko było zależne od dawki; działanie stwierdzano po wszystkich dawkach. Wydaje się, że u leczonych topiramatem kobiet, które mają dziecko z wadą wrodzoną, ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest zwiększone w kolejnych ciążach, jeśli są narażone na topiramat.
- Większa częstość występowania niskiej masy urodzeniowej u dziecka (<2500 g), w porównaniu do grupy referencyjnej;
- Zwiększona częstość za małej masy ciała dziecka w stosunku do wieku ciążowego (ang. *small for gestational age* – SGA, co jest definiowane jako urodzeniowa masa ciała poniżej 10 percentyla w stosunku do wieku ciążowego, stratyfikowana według 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 można 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 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 topiramát w życiu płodowym w porównaniu z dziećmi matek chorych na padaczkę nienarażonych na LPP.

Wskazanie w leczeniu padaczki

- Topiramát 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 topiramátu 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 topiramátu, 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 migrenie

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

Kobiety w wieku rozrodczym (wszystkie wskazania)

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 topiramátu 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 Oritop.

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 topiramátu 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 topiramátu z mlekiem matki. Wydzielanie topiramátu 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 (punkt 4.4).

Wpływ na płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu topiramatu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie ustalono, czy topiramat wywiera wpływ na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Najczęstsze działania niepożądane (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 i smaku, przeczulica, letarg, zaburzenia pamięci, oczopląs, parestezje, senność, drżenia, podwójne widzenie, nieostre widzenie, biegunka, nudności, zmęczenie, rozdrażnienie i zmniejszenie masy ciała.

Tabela 1: Działania Niepożądane Topiramatu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	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, Zmniejszenie apetytu	Kwasica metaboliczna, Hipokaliemia, Zwiększony apetyt, Polidypsia	Kwasica hiperchloremiczna, Hiperamonemia*, Encefalopatia związana z hiperamonemią*	
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Spowolnienie procesów myślowych, Bezsennaś, Zaburzenie ekspresji mowy, Lęk, Stan splątania, Dezorientacja, Agresja, Nagle zmieniony nastrój, Podniecenie, Chwiejny nastrój, Nastrój depresyjny, Gniew, Nieprawidłowe zachowanie	Myśli samobójcze, Próby samobójcze, Omamy, Zaburzenia psychotyczne, Omamy słuchowe, Omamy wzrokowe, Apatia, Brak spontanicznej mowy, Zaburzenia snu, Chwiejność afektu, obniżenie libido, Niepokój Ruchowy, Płacz, Zacinanie się w mowie, Euforyczny nastrój, Paranoja, Persewacja, Lęk napadowy, Płaczliwość, Trudności z czytaniem, Bezsennaś początkowa, Płaski afekt, Nieprawidłowe myślenie, Utrata libido, Obojętność, Bezsennaś środkowa, Rozproszenie, Wczesne budzenie się rano, Ataki lęku, Podwyższony nastrój	Mania, Zaburzenia lękowe, Poczucie braku nadziei/ rozpaczy*, Hipomania,	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje, Senność, Zawroty głowy,	Zaburzenia uwagi, Zaburzenia pamięci, Amnezja, Zaburzenia	Zmniejszony poziom świadomości, Drgawki typu grand mal,	Apraksja, Zaburzenia rytmu okołodobowego, Hiperestezja, Osłabienie węchu, Brak węchu,	

		kognitywne, Upośledzenie umysłowe, Zaburzenia funkcji psychomotorycznych, Drgawki, Zaburzenia koordynacji ruchowej, Drżenie, Letarg, Niedoczulica, Oczopląs, Zaburzenia smaku, Zaburzenia równowagi, Upośledzenie wymowy, Drżenie zamiarowe, Uspokojenie	Uszkodzenie pola widzenia, Zespół napadów częściowych, Zaburzenia mowy, Nadaktywność psychomotoryczna, Omdlenia, Zaburzenia czucia, Nadmierna produkcja śliny, Nadmierna senność, Afazja, Powtarzanie, Hipokineza, Dyskineza, posturalne zawroty głowy, Niska jakość snu, Uczucie pieczenia, Utrata czucia, Węch opaczny, Zespół mózdkowy, Dysestezja, Upośledzenie smaku, Stupor, Niezdarność, aura migrenowa, Brak smaku, Dysgrafia, Dysfagia, Neuropatia obwodowa, Stany przedomdleniowe, Dystonia, Mrowienie	Drżenie samoistne, Akineza, 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, Wzmoczone łzawienie, Błyski, Rozszerzenie źrenicy, Starczowzroczność	Ślepotą jednostronną, Ślepotą przemijającą, Jaskra, Zaburzenia akomodacji, Uszkodzenie postrzegania głębi obrazu, Mroczki iskrzące, Obrzęk powiek*, Ślepotą zmierzchową, Niedowidzenie	Jaskra z zamkniętym kątem przesączania*, Zwrodnienie płamki żółtej*, Zaburzenia ruchu gałek ocznych*, Obrzęk spojówek*, Zapalenie błony naczyniowej

Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy, Szumy uszne, Ból ucha,	Głuchota, Głuchota jednostronna, Głuchota neurosensoryczna, Poczucie dyskomfortu w uchu, Uszkodzenie słuchu		
Zaburzenia serca			Bradykardia, Bradykardia zatokowa, Kołatania		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie, Hipotonia ortostatyczna Zaczerwienie-nie, 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		Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, Biegunka	Wymioty, Zaparcia, Bolesność w nadbrzuszu, Niestrawność, Ból brzucha, Uczucie suchości w jamie ustnej, Uczucie dyskomfortu w żołądku, Parestezje w okolicy ust, Zapalenie błony śluzowej żołądka, Dyskomfort brzuszny	Zapalenie trzustki, Wzdęcia, Choroba refluksowa, Ból w dolnej części brzucha, Niedoczulica okolicy ust, Krwawienia z dziąseł, Wzdęcie brzucha, Dyskomfort w nadbrzuszu, Tkliwość w obrębie brzucha, Nadmierne wydzielanie śliny, Ból w jamie ustnej, Nieprzyjemny zapach z ust, Ból języka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zapalenie wątroby, Niewydolność wątroby	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, Wysypka, Świąd	Brak potu, Niedoczulica twarzy, Pokrzywka, Rumień, Świąd uogólniony, Wysypka plamkowa, Przebarwienia skóry, Alergiczne zapalenie skóry, Obrzęk twarzy	Zespół Stevensa-Johnsona *, Rumień wielopostaciowy*, Patologiczny odór skórny, Obrzęk wokół oczu*, Lokalna pokrzywka	Toksyczne martwicze oddzielanie się 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	Kamienie w drogach moczowych, Nietrzymanie moczu, Krwinkomocz, 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, Złe samopoczucie, Apatia	Hipertermia, Nadmierne Pragnienie, Dolegliwości grypopodobne*, Spowolnienie, Peryferyjne uczucie chłodu, Uczucie upojenia, Uczucie niepokoju	Obrzęk twarzy, Kalcynoza	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała*	Obecne kryształki w moczu, Nieprawidłowy test ułożenia stóp jedna za drugą (tandem),	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanu sodu we krwi	

			Zmniejszona liczba białych krwinek, Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		
Uwarunkowania społeczne			Trudności w uczeniu się		

* zidentyfikowane jako działania niepożądane zgłoszone spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu. Częstość ich występowania została obliczona na podstawie danych z badania klinicznego lub obliczono jeśli zdarzenie nie wystąpiło w badaniach klinicznych.

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

- eozynofilię
- nadaktywność psychoruchową
- zawroty głowy
- wymioty
- hipertermię
- gorączkę
- problemy 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, fax: +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. Zaobserwowano następujące objawy podmiotowe i przedmiotowe: drgawki, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, zaburzenia myślenia, letarg, zaburzenia koordynacji, stupor, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresję. W większości przypadków nie miały one ciężkich następstw klinicznych, ale odnotowano również zgony pacjentów po 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: N03 AX11

Topiramate jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawionym sulfamatem. Nie jest znany dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego i w profilaktyce migreny topiramatu. 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, sugerując blokowanie zależnych od napięcia kanałów sodowych. Topiramate zwiększa częstość z jaką kwas γ -amino masłowy (GABA) aktywuje receptory GABA_A i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramate nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika.

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

Ponadto topiramat jest inhibitorem niektórych izoenzymów anhidrazy węglanowej, lecz znacznie słabszym niż acetazolamid, znany inhibitor anhidrazy węglanowej. Ten efekt farmakologiczny nie wydaje się stanowić głównej składowej aktywności przeciwpadaczkowej topiramatu. W badaniach na zwierzętach topiramat wykazywał działanie przeciwdrgawkowe u szczurów i u myszy w testach drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny. Wykazywał również skuteczność w modelach padaczki u gryzoni, w tym w przypadku spontanicznej padaczki u szczurów z napadami tonicznymi i napadami podobnymi do napadów *absence* oraz w drgawkach tonicznych i klonicznych, wywołanych pobudzeniem ciała migdałowatego lub ogólnym niedotlenieniem. Topiramat 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 topiramat u ludzi.

Napady nieobecności

Przeprowadzono dwa niezbyt liczne badania z jedną grupą badawczą z udziałem dzieci w wieku od 4 do 11 lat (CAPSS-326 i TOPAMAX-ABS-001). Zanim badania te zostały przedwcześnie zakończone ze względu na brak odpowiedzi terapeutycznej, jedno z nich obejmowało 5 dzieci a drugie 12 dzieci. Dawki stosowane w tych badaniach wynosiły maksymalnie około 12 mg/kg w badaniu TOPAMAX-ABS-001, natomiast maksymalna dawka w badaniu CAPSS-326 była mniejsza i wynosiła 9 mg/kg/dobę lub 400 mg/dobę. Badania te nie dostarczają wystarczających dowodów pozwalających wysnuć ostateczne wnioski odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

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.

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

Wchłanianie

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 wynosił co najmniej 81%. Nie wykazano znaczącego wpływu pokarmu na dostępność biologiczną topiramatu.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 13 do 17%. Stwierdzono występowanie słabych miejsc wiązania topiramatu na/w erytrocytach, które są wysycane, jeżeli *in vitro* stężenie topiramatu w osoczu było większe niż 4 $\mu\text{g/mL}$. 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 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 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, 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 / 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.

Topiramát 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 topiramát należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

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

Zaobserwowane u szczurów i królików działanie teratogenne 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 zmniejszone zwiększenie 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 topiramát przenika przez barierę łożyskową.

Topiramát podawany doustnie w dawce do 300 mg/kg masy ciała na dobę podczas całego okresu rozwoju (okres niemowlęcy, dzieciństwo, wiek dojrzewania), wywoływał u dorastających szczurów

podobne działanie toksyczne, jak u dorosłych osobników (zmniejszone przyjmowanie pokarmów skojarzone z zahamowaniem zwiększenia masy ciała, hipertrofia centralnej części zrazików wątrobowych). Nie wykazano istotnego wpływu leku na wzrost kości długich (goleń), na gęstość mineralną kości udowej, przedwczesne odstawienie od piersi oraz rozwój reprodukcyjny, zmiany neurologiczne (włącznie z wpływem na zdolności poznawcze, pamięć i koncentrację), krycie, płodność oraz parametry histerotomii.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana, żelowana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Polisorbat 80

Żelaza tlenek żółty (E172) (tylko w tabletkach 50 mg i 100 mg)

Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko w tabletkach 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 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała, matowa butelka HDPE z polipropylenową zakrętką oraz żelem krzemionkowym w saszetce osuszającej zawierająca 60 lub 100 powlekanych tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15632, 15633, 15634, 15635

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2009.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 kwietnia 2015.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.05.2024