**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Toramat 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Toramat 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Toramat 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Toramat 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25, 50, 100 ή 200 mg τοπιραμάτης.

*Έκδοχα:*

*25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:*

Κάθε δισκίο περιέχει 0,4 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική)

*50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:*

Κάθε δισκίο περιέχει 0,4 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική)

*100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:*

Κάθε δισκίο περιέχει 0,05 mg Sunset κίτρινο (E110)

*200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:*

Κάθε δισκίο περιέχει 3,2 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Toramat 25 mg: λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

Toramat 50 mg: κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

Toramat 100 mg: πορτοκαλί, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

Toramat 200 mg: ροζ, επιμήκη, αμφίκυρτα δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Επιληψία

Μονοθεραπεία σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες κρίσεις και πρωτογενώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις.

Συμπληρωματική θεραπεία για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, εφήβους και ενήλικες με κρίσεις εστιακής επιληψίας με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση ή πρωτογενώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις και για τη θεραπεία κρίσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox Gastaut.

Η τοπιραμάτη ενδείκνυται σε ενήλικες για την προφύλαξη της ημικρανίας μετά από προσεκτική εκτίμηση των πιθανών εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών. Η τοπιραμάτη δεν προορίζεται για οξεία θεραπεία.

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Γενικά

Συνιστάται η θεραπεία να ξεκινήσει με χαμηλή δόση ακολουθούμενη από τιτλοποίηση μέχρι την αποτελεσματική δόση. Η δόση και ο ρυθμός της εξατομίκευσης της θεραπείας θα πρέπει να ακολουθούν την κλινική απόκριση.

Το Toramat διατίθεται σε δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Συνιστάται ο μη τεμαχισμός των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της τοπιραμάτης στο πλάσμα δεν είναι υποχρεωτική, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η θεραπεία με το Toramat. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η προσθήκη της τοπιραμάτης στη φαινυτοΐνη μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης της φαινυτοΐνης προκειμένου να επιτευχθεί βέλτιστη κλινική απόκριση. Η προσθήκη ή διακοπή της φαινυτοΐνης και της καρβαμαζεπίνης στη συμπληρωματική θεραπεία με την τοπιραμάτη μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης της τοπιραμάτης.

Η τοπιραμάτη μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή επιληψίας, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της τοπιραμάτης, θα πρέπει να διακόπτονται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος κρίσεων ή αυξανόμενης συχνότητας κρίσεων. Σε κλινικές δοκιμές, οι ημερήσιες δοσολογίες μειώθηκαν σε εβδομαδιαία διαστήματα κατά 50-100 mg σε ενήλικες με επιληψία και κατά 25-50 mg σε ενήλικες που έλαβαν τοπιραμάτη σε δόσεις έως και 100 mg/ημέρα για τη θεραπείας προφύλαξης για την ημικρανία. Σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές, η τοπιραμάτη διεκόπη σταδιακά σε μία περίοδο 2-8 εβδομάδων.

Μονοθεραπεία επιληψίας:

*Γενικά*

Όταν η ταυτόχρονη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων (ΑΕΦ) διακοπεί για να επιτευχθεί μονοθεραπεία με τοπιραμάτη, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι επιδράσεις που μπορεί να έχει αυτό στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Αν δεν υφίστανται λόγοι ασφάλειας που απαιτούν απότομη διακοπή των συγχορηγούμενων ΑΕΦ, συνιστάται βαθμιαία διακοπή με ρυθμό περίπου το ένα τρίτο της δόσης του συγχορηγούμενου ΑΕΦ κάθε 2 εβδομάδες.

Όταν διακοπεί η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων με ενζυμική επαγωγή, τα επίπεδα της τοπιραμάτης θα αυξηθούν. Μπορεί να χρειαστεί μείωση στη δοσολογία του Toramat, εάν υπάρξει κλινική ένδειξη.

*Ενήλικες*

Η δόση και η τιτλοποίηση πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση. Η τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να ξεκινά με 25 mg κάθε βράδυ για 1 εβδομάδα. Στη συνέχεια, η δόση πρέπει να αυξάνει ανά διαστήματα 1 ή 2 εβδομάδων κατά 25 ή 50 mg ημερησίως, χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Εάν το σχήμα τιτλοποίησης δεν είναι ανεκτό από τον ασθενή μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρότερες αυξήσεις ή μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των ρυθμίσεων της δόσης.

Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση - στόχος για τη μονοθεραπεία με τοπιραμάτη σε ενήλικες είναι 100 mg/ημέρα έως 200 mg/ημέρα χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 500 mg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις. Ορισμένοι ασθενείς με ανθεκτικούς στη θεραπεία τύπους επιληψίας έχουν ανεχθεί τη μονοθεραπεία με topiramate σε δόσεις έως 1000 mg/ημέρα. Αυτές οι συνιστώμενες δοσολογίες εφαρμόζονται σε όλους τους ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων, όταν δεν συνυπάρχει νεφρική πάθηση.

*Παιδιατρικοί πληθυσμοί (παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών)*

Η δόση και ο ρυθμός τιτλοποίησης στα παιδιά πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική έκβαση. Η θεραπεία σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών πρέπει να ξεκινά με 0.5 έως 1 mg/kg κάθε βράδυ για την πρώτη εβδομάδα. Στη συνέχεια, η δόση πρέπει να αυξάνει ανά διαστήματα 1 ή 2 εβδομάδων κατά 0.5 έως 1 mg/kg ημερησίως, χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Εάν το σχήμα τιτλοποίησης δεν είναι ανεκτό από το παιδί, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρότερες αυξήσεις ή μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των αυξήσεων της δόσης.

Το συνιστώμενο εύρος της αρχικής δόσης-στόχου για μονοθεραπεία με τοπιραμάτη σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών είναι 100 mg/ημέρα ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση (αντιστοιχεί περίπου σε 2,0 mg/kg/ημέρα για παιδιά 6-16 ετών).

Συμπληρωματική Θεραπεία επιληψίας (κρίσεις εστιακής επιληψίας με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση, πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις ή κρίσεις σχετιζόμενες με το σύνδρομο Lennox-Gastaut)

*Ενήλικες*

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με 25 mg – 50 mg το βράδυ για μια εβδομάδα. Χρήση χαμηλότερων αρχικών δόσεων έχει αναφερθεί, αλλά δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Επομένως, ανά μία ή ανά δύο εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται κατά 25-50 mg/ημέρα και να λαμβάνεται σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Ορισμένοι ασθενείς είναι δυνατό να επιτύχουν αποτελεσματικότητα με μία ημερήσια δόση.

Σε κλινικές μελέτες ως συμπληρωματική θεραπεία, η δόση των 200 mg ήταν η μικρότερη αποτελεσματική δόση. Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 200 - 400 mg σε δύο διαιρεμένες δόσεις.

Αυτές οι συνιστώμενες δοσολογίες εφαρμόζονται σε όλους τους ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων, όταν δεν συνυπάρχει νεφρική πάθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Παιδιατρικοί πληθυσμοί (παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω)*

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση topiramate ως συμπληρωματική θεραπεία είναι περίπου 5 έως 9 mg/kg ημερησίως σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η τιτλοποίηση πρέπει να ξεκινά με 25 mg (ή λιγότερο, βάσει ενός διαστήματος εύρους από 1 έως 3 mg/kg/ημέρα) κάθε βράδυ για την πρώτη εβδομάδα. Στη συνέχεια, η δόση πρέπει να αυξάνει κατά 1 έως 3 mg/kg ημερησίως (χορηγούμενη σε δύο διαιρεμένες δόσεις) ανά διαστήματα μιας ή δύο εβδομάδων προκειμένου να επιτευχθεί βέλτιστη κλινική απόκριση.

Ημερήσιες δόσεις έως 30 mg/kg ημερησίως έχουν μελετηθεί και σε γενικές γραμμές απεδείχθησαν καλώς ανεκτές.

Ημικρανία

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση της τοπιραμάτης για την προφύλαξη της ημικρανίας είναι 100 mg/ημέρα, χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η εξατομίκευση της δόσης πρέπει να ξεκινά με 25 mg το βράδυ για 1 εβδομάδα. Ακολούθως, ανά διαστήματα 1 εβδομάδας, η δόση πρέπει να αυξάνεται με αυξήσεις 25 mg ημερησίως. Εάν το σχήμα τιτλοποίησης δεν είναι ανεκτό από τον ασθενή μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των προσαρμογών της δόσης.

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν με συνολική ημερήσια δόση 50 mg/ημέρα. Ασθενείς έχουν λάβει συνολική ημερήσια δόση μέχρι και 200 mg/ημέρα. Παρόλο που αυτή η δόση μπορεί να είναι ωφέλιμη για ορισμένους ασθενείς, συνιστάται προσοχή λόγω μιας αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

H τοπιραμάτη δεν συνιστάται για τη θεραπεία ή την πρόληψη της ημικρανίας σε παιδιά λόγω ανεπαρκών δεδομένων αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Γενικές δοσολογικές συστάσεις για το Toramat σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (CLCR ≤ 70 mL/min) η τοπιραμάτη πρέπει να χορηγείται με προσοχή καθώς το πλάσμα και η νεφρική κάθαρση της τοπιραμάτης είναι μειωμένες. Οι ασθενείς με γνωστή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για να φτάσουν τη σταθεροποιημένη κατάσταση σε κάθε δόση. Συνιστάται η μισή συνήθης ημερήσια δόση έναρξης και συντήρησης (βλ. παράγραφο 5.2).

Στην περίπτωση ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, από τη στιγμή που η τοπιραμάτη απομακρύνεται από το πλάσμα με την αιμοκάθαρση, μια πρόσθετη δόση Toramat ίση με περίπου το μισό της ημερήσιας δόσης πρέπει να χορηγείται κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης. Η πρόσθετη δόση πρέπει να χορηγείται σε διαιρεμένες δόσεις, στην αρχή και το τέλος της διαδικασίας της αιμοκάθαρσης. Η πρόσθετη δόση μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του εξοπλισμού αιμοκάθαρσης που χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η τοπιραμάτη πρέπει να χορηγείται με προσοχή καθώς η κάθαρση της τοπιραμάτης είναι μειωμένη.

Ηλικιωμένοι

∆εν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία είναι ανέπαφη.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προφύλαξη της ημικρανίας στην εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία εάν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.

**4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Σε περιπτώσεις όπου απαιτείται ιατρικά γρήγορη διακοπή της τοπιραμάτης, συστήνεται κατάλληλη παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.2 για περαιτέρω λεπτομέρειες).

Όπως με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κρίσεων ή την εκδήλωση νέων τύπων κρίσεων με τοπιραμάτη. Αυτά τα φαινόμενα μπορεί να είναι το επακόλουθο μιας υπερδοσολογίας, μιας μείωσης στις συγκεντρώσεις του πλάσματος των ταυτόχρονα χρησιμοποιούμενων αντιεπιληπτικών, της προόδου της ασθένειας ή μιας παράδοξης δράσης.

Η επαρκής ενυδάτωση είναι πολύ σημαντική κατά τη διάρκεια χρήσης της τοπιραμάτης. Η ενυδάτωση μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης (βλέπε παρακάτω). Η κατάλληλη ενυδάτωση πριν και κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων όπως άσκηση ή έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται **μ**ε τη θερμοκρασία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υποιδρωσία

Κατά τη διάρκεια της χρήσης της τοπιραμάτης έχει αναφερθεί ολιγοϊδρωσία (ελαττωμένη εφίδρωση). Mειωμένη εφίδρωση και υπερθερμία (άνοδος της θερμοκρασίας του σώματος) μπορεί να συμβούν σε μικρά παιδιά εκτεθειμένα σε μεγάλες θεμοκρασίες περιβάλλοντος.

∆ιαταραχές της διάθεσης/κατάθλιψη

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοπιραμάτη παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της διάθεσης και κατάθλιψης.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς, οι οποίοι θεραπεύτηκαν με αντι-επιληπτικούς παράγοντες σε αρκετές ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών των αντι-επιληπτικών φαρμάκων έχει δείξει ελάχιστα αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για την τοπιραμάτη.

Σε διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές, συμβάματα που σχετίζονται με αυτοκτονία (ιδεασμός αυτοκτονίας, απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονία) συμβαίνουν με μια συχνότητα 0,5% στους ασθενείς που υπόκεινται σε θεραπεία με τοπιραμάτη (46 από τους 8.652 ασθενείς που υπόκεινται σε θεραπεία) και περίπου σε τριπλάσια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με αυτούς που τους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (0,2%, 8 από τους 4.045 ασθενείς που υπόκεινται σε θεραπεία).

Οι ασθενείς θα πρέπει, επομένως, να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς, και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς (και οι άνθρωποι που περιθάλπουν τους ασθενείς) θα πρέπει να συμβουλεύονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή, σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

Νεφρολιθίαση

Μερικοί ασθενείς, ιδιαιτέρως εκείνοι με προδιάθεση στη νεφρολιθίαση, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού λίθων στα νεφρά και σχετιζόμενων σημείων και συμπτωμάτων όπως κωλικό νεφρού, άλγος νεφρού ή πόνο στα πλευρά.

Οι παράγοντες κινδύνου της νεφρολιθίασης περιλαμβάνουν προηγούμενο σχηματισμό λίθου, οικογενειακό ιστορικό νεφρολιθίασης και υπερασβεστιουρία. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια το σχηματισμό λίθου κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοπιραμάτη. Επιπλέον, αυξημένο κίνδυνο μπορεί να διατρέχουν οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με τη νεφρολιθίαση.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (CLCR ≤ 70 ml / min) η τοπιραμάτη πρέπει να χορηγείται με προσοχή καθώς το πλάσμα και η νεφρική κάθαρση της τοπιραμάτης είναι μειωμένες. Για τη συγκεκριμένη συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, βλέπε παράγραφο 4.2, *Νεφρική δυσλειτουργία*.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, η τοπιραμάτη πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθώς η κάθαρσή της μπορεί να μειωθεί.

Οξεία μυωπία και δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τοπιραμάτη έχει αναφερθεί ένα σύνδρομο που αποτελείται από οξεία μυωπία με δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μείωσης της οπτικής οξύτητας και/ ή οφθαλμικό άλγος. Στα οφθαλμολογικά ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνονται μυωπία, μείωση του βάθους του πρόσθιου θαλάμου, οφθαλμική υπεραιμία (ερυθρότητα) και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση. Μπορεί να παρουσιαστεί ή να μην παρουσιαστεί μυδρίαση. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να σχετίζεται με συλλογή υγρού ύπερθεν του ακτινωτού σώματος που έχει σαν αποτέλεσμα την πρόσθια μετατόπιση του φακού και της ίριδας με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα τυπικά εμφανίζονται μέσα στον 1ο μήνα από την έναρξη της θεραπείας με τοπιραμάτη. Σε αντίθεση με το πρωτογενές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, το οποίο είναι σπάνιο σε ηλικία κάτω των 40 ετών, το δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας που σχετίζεται με την τοπιραμάτη έχει αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς, όπως και σε ενήλικες. Η θεραπεία περιλαμβάνει διακοπή της τοπιραμάτης, το συντομότερο δυνατό, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού, και λήψη κατάλληλων μέτρων για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Τα μέτρα αυτά σε γενικές γραμμές οδηγούν σε μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση οποιασδήποτε αιτιολογίας, αν δεν θεραπευτεί, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένης της μόνιμης απώλειας της όρασης.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν οι ασθενείς με ιστορικό οφθαλμικών διαταραχών πρέπει να υπόκεινται σε θεραπεία με τοπιραμάτη.

Μεταβολική οξέωση

Η υπερχλωραιμική, μη ανιονικού χάσματος, μεταβολική οξέωση (π.χ. μειωμένα διττανθρακικά ορού κάτω του φυσιολογικού εύρους αναφοράς, απουσία αναπνευστικής αλκάλωσης) σχετίζεται με τη θεραπεία με τοπιραμάτη. Η μείωση αυτή στα διττανθρακικά του ορού οφείλεται στην ανασταλτική δράση της τοπιραμάτης έναντι της νεφρικής ανθρακικής ανυδράσης. Σε γενικές γραμμές, η μείωση των διττανθρακικών εμφανίζεται στην αρχή της θεραπείας παρόλο που μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής. Η μείωση αυτή είναι συνήθως ήπια έως μέτρια (μέση μείωση 4 mmol/L σε δόσεις 100 mg ημερησίως ή μεγαλύτερες, σε ενήλικες και περίπου 6 mg/kg ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς). Σπάνια, οι ασθενείς εμφανίζουν μειώσεις σε τιμές κάτω των 10 mmol/L. Καταστάσεις ή θεραπείες που προδιαθέτουν σε οξέωση (όπως νεφρική νόσος, σοβαρές αναπνευστικές διαταραχές, επιληψία, διάρροια, χειρουργική επέμβαση, κετογενική δίαιτα ή κάποια φάρμακα) μπορεί να ενισχύσουν τις επιδράσεις της τοπιραμάτης στη μείωση των διττανθρακικών.

Η χρόνια μεταβολική οξέωση αυξάνει τον κίνδυνο σχηματισμού νεφρόλιθου και δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπενία.

Η χρόνια μεταβολική οξέωση στους παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί να μειώσει τους ρυθμούς ανάπτυξης. Η επίδραση της τοπιραμάτης στα σχετικά με τα οστά συμβάματα δεν έχει διερευνηθεί ακόμα συστηματικά σε παιδιατρικούς πληθυσμούς ή πληθυσμούς ενηλίκων.

Ανάλογα με τις υποκείμενες καταστάσεις, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με topiramate συνιστάται κατάλληλη αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων διττανθρακικών ορού. Αν εμφανιστούν συμπτώματα (π.χ. αναπνοή τύπου Kussmaul, δύσπνοια, ανορεξία, ναυτία, έμετος, υπερβολική κόπωση, ταχυκαρδία ή αρρυθμία), ενδεικτικά της μεταβολικής οξέωσης, συνιστάται μέτρηση των επιπέδων διττανθρακικών ορού. Σε περίπτωση που εμφανιστεί μεταβολική οξείδωση η οποία επιμένει, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της τοπιραμάτης (με χρήση σταδιακής μείωσης της δόσης).

Η τοπιραμάτη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις ή θεραπείες που αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μεταβολικής οξείδωσης.

Διαταραχή γνωστικής λειτουργίας

H γνωστική δυσλειτουργία στην επιληψία είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να οφείλεται στην υποκείμενη αιτιολογία, λόγω της επιληψίας, είτε λόγω της θεραπείας με αντιεπιληπτικά. Έχουν υπάρξει στη βιβλιογραφία αναφορές διαταραχής γνωστικής λειτουργίας σε ενήλικες υπό θεραπεία με τοπιραμάτη ώστε να απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μελετών που αφορούν τη γνωστική λειτουργία σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία με τοπιραμάτη είναι ανεπαρκείς και η επίδρασή της πρέπει ακόμη να διευκρινιστεί.

∆ιατροφικό συμπλήρωμα

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν απώλεια σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοπιραμάτη. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με τοπιραμάτη για απώλεια σωματικού βάρους. Συμπλήρωμα διατροφής ή αυξημένη πρόσληψη τροφής μπορεί να αποτελέσουν τη λύση εάν ο ασθενής χάνει βάρος ενώ λαμβάνει τοπιραμάτη.

Δυσανεξία στη λακτόζη,

To Toramat 25 mg, 50 mg and 200 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο.

Sunset Yellow (E110)

Το Toramat 100 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο περιέχουν sunset κίτρινο (E110). Το Sunset κίτρινο (E110) μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

**4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Επιδράσεις της τοπιραμάτης σε άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η προσθήκη της τοπιραμάτης σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) δεν εμφανίζει κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης των εν λόγω φαρμάκων στο πλάσμα, εκτός από την περίπτωση κάποιων ασθενών στους οποίους η προσθήκη τοπιραμάτης στην φαινυτοΐνη ενδέχεται να επιφέρει αύξηση των συγκεντρώσεων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στην αναστολή ενός ισόμορφου πολυμορφικού ενζύμου (CYP2C19). Συνεπώς, συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων φαινυτοΐνης στους ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα τοξικότητας.

Μια φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης ασθενών με επιληψία έδειξε ότι η προσθήκη τοπιραμάτης σε λαμοτριγίνη δεν εμφάνισε καμία επίδραση στη σταθεροποιημένη κατάσταση της λαμοτριγίνης στο πλάσμα, σε δόσεις τοπιραμάτης 100 έως 400 mg ημερησίως. Επιπλέον, δεν υπήρξε καμία αλλαγή στα επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης της τοπιραμάτης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας με λαμοτριγίνη (μέση δόση 327 mg ημερησίως).

Η τοπιραμάτη αναστέλλει το ένζυμο CYP2C19 και μπορεί να παρεμποδίζει άλλες ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται μέσω αυτού του ενζύμου (π.χ., διαζεπάμη, ιμιπραμίνη, μοκλοβεμίδη, proguanil, ομεπραζόλη).

Επίδραση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στην τοπιραμάτη

Η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη μειώνουν τις συγκεντρώσεις της τοπιραμάτης στο πλάσμα. Η προσθήκη ή διακοπή της φαινυτοΐνης ή της καρβαμαζεπίνης στη θεραπεία με τοπιραμάτη μπορεί να απαιτήσει ρύθμιση της δόσης της τελευταίας. Κάτι τέτοιο πρέπει να πραγματοποιηθεί με τιτλοποίηση της δόσης έως το κλινικό αποτέλεσμα. Η προσθήκη ή διακοπή του βαλπροϊκού οξέος δεν προκαλεί κλινικά σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις της τοπιραμάτης στο πλάσμα και επομένως, δεν απαιτείται ρύθμισης της δόσης της τοπιραμάτης. Τα αποτελέσματα αυτών των αλληλεπιδράσεων συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Συγχορηγούμενα ΑΕΦ  | Συγκέντρωση ΑΕΦ  | Συγκέντρωση τοπιραμάτης  |
| **Φαινυτοΐνη**  | ↔\*\* | DOWNWARDS ARROW (8595)  |
| **Καρβαμαζεπίνη (CBZ)** | ↔  | DOWNWARDS ARROW (8595)  |
| **Βαλπροϊκό οξύ** | ↔  | ↔  |
| **Lamotrigine** | ↔  | ↔  |
| **Φαινοβαρβιτάλη**  | ↔  | ΔΜ |
| **Πριμιδόνη**  | ↔  | ΔΜ |
| ↔ | = | Καμία επίδραση στη συγκέντρωση πλάσματος (μεταβολή LESS-THAN OR EQUAL TO (8804) 15%)   |
| \*\* | = | Αύξηση συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε μεμονωμένους ασθενείς |
| DOWNWARDS ARROW (8595) | = | Μείωση συγκεντρώσεων στο πλάσμα  |
| ΔΜ | = | Δεν μελετήθηκε |
| ΑΕΦ | = | Αντιεπιληπτικό φάρμακο |

Άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

*Διγοξίνη*

Σε μελέτη μονής δόσης, η περιοχή διγοξίνης ορού κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος (AUC) μειώθηκε κατά 12% λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης τοπιραμάτης. Ο κλινικός συσχετισμός της εν λόγω παρατήρησης δεν έχει προσδιοριστεί. Κατά την προσθήκη ή διακοπή της τοπιραμάτης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διγοξίνη, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στον τακτικό έλεγχο της διγοξίνης ορού.

*Κατασταλτικά του ΚΝΣ*

Η ταυτόχρονη χορήγηση τοπιραμάτης και αλκοόλ ή άλλων κατασταλτικών φαρμάκων του ΚΝΣ δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες. Συνιστάται η μη ταυτόχρονη χρήση της τοπιραμάτης με αλκοόλ ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα κατασταλτικά του ΚΝΣ.

*Υπερικό/ Βαλσαμόχορτο St John’s Wort (Hypericum perforatum)*

Με ταυτόχρονη χορήγηση τοπιραμάτης και υπερικού/ βαλσαμόχορτου St John’s Wort μπορεί να παρατηρηθεί ένας κίνδυνος μειωμένων συγκεντρώσεων του πλάσματος που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της αποτελεσματικότητας. ∆εν υπάρχουν κλινικές μελέτες που αξιολογούν αυτήν την πιθανή αλληλεπίδραση

*Από του στόματος αντισυλληπτικά*

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές με ταυτόχρονη χορήγηση συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού ιδιοσκευάσματος που περιείχε 1 mg noretindrone (NET) και 35 μg αιθινυλοιστραδιόλης (EE), χορηγήθηκε τοπιραμάτη μόνη της απουσία άλλων φαρμακευτικών προϊόντων σε δόσεις 50-200 mg ημερησίως χωρίς να παρατηρηθεί καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στην AUC για κανένα από τα δυο συστατικά που περιέχονται στα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά. Σε μια άλλη μελέτη, η έκθεση στην EE ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη σε δόσεις των 200, 400 και 800 mg/ημέρα (18%, 21% και 30% αντιστοίχως), όταν χορηγήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία σε επιληπτικούς ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν βαλπροϊκό οξύ. Και στις δύο μελέτες, η τοπιραμάτη (50-200 mg/ημέρα σε υγιείς εθελοντές και 200-800 mg/ημέρα σε επιληπτικούς ασθενείς) δεν έχει σημαντική επίδραση στην έκθεση στη NET. Παρόλη την δοσοεξαρτώμενη μείωση στην έκθεση στην EE για δόσεις μεταξύ 200 - 800 mg ημερησίως (σε επιληπτικούς ασθενείς), δεν παρατηρήθηκε σημαντική δοσοεξαρτώμενη μεταβολή στην έκθεση στην EE για δόσεις 50-200 mg ημερησίως (σε υγιείς εθελοντές). Η κλινική σημασία των παρατηρούμενων μεταβολών δεν είναι γνωστή. Σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά παράλληλα με topiramate πρέπει να λαμβάνετε υπόψη η πιθανότητα μειωμένης αντισυλληπτικής δράσης όπως και ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας εκ διαφυγής. Από τους ασθενείς που λαμβάνουν αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνο πρέπει να ζητηθεί να αναφέρουν οποιαδήποτε εμφάνιση διαταραχών της έμμηνου ρύσης. Η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα μπορεί να μειωθεί ακόμα και σε απουσία αιμορραγίας εκ διαφυγής.

*Λίθιο*

Σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε μείωση (18% για την AUC) στη συστηματική έκθεση για το λίθιο κατά τη διάρκεια της ταυτόχρόνης χορήγησης με τοπιραμάτη 200 mg/ημέρα. Σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του λιθίου δεν επηρεάστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοπιραμάτη σε δόσεις των 200 mg/ημέρα. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε αύξηση στη συστηματική έκθεση (26% για την AUC) μετά από δόσεις τοπιραμάτης έως και 600 mg/ημέρα. Τα επίπεδα του λιθίου θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη συγχορήγηση με τοπιραμάτη.

*Ρισπεριδόνη*

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου- φαρμάκου, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν υπό συνθήκες χορήγησης εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές και πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή οδήγησαν σε παρόμοια αποτελέσματα. Όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την τοπιραμάτη σε κλιμακούμενες δόσεις των 100, 250 και 400 mg/ημέρα, εμφανίστηκε μείωση στη συστηματική

έκθεση στη ρισπεριδόνη (χορηγούμενη σε δόσεις που ποικίλουν από 1 έως 6 mg/ημέρα) (16% και 33% για την AUC σταθεροποιημένης κατάστασης σε δόσεις των 250 και 400 mg/ημέρα, αντιστοίχως). Παρόλα αυτά, οι διαφορές στην AUC για την ολική ενεργή ποσότητα μεταξύ της θεραπείας μόνο με ρισπεριδόνη και της συνδυαστικής θεραπείας με τοπιραμάτη δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Παρατηρήθηκαν ελάχιστες τροποποιήσεις στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του συνολικού ενεργού τμήματος (ρισπεριδόνη συν 9-υδροξυρισπεριδόνη) και καμία τροποποίηση στην 9-υδροξυρισπεριδόνη. ∆εν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στη συστηματική έκθεση του συνολικού ενεργού τμήματος της ρισπεριδόνης ή στην τοπιραμάτη. Όταν η τοπιραμάτη προστέθηκε σε ήδη υπάρχουσα θεραπεία με ρισπεριδόνη (1-6 mg/ημέρα), οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν συχνότερες σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες πριν την εισαγωγή της τοπιραμάτης (250-400 mg/ημέρα) (90% και 54 % αντίστοιχα). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την προσθήκη της τοπιραμάτης στη θεραπεία με ρισπεριδόνη ήταν: υπνηλία (27% και 12%), παραισθησία (22% και 0%) και ναυτία (18% και 9% αντίστοιχα).

*Υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ)*

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης της HCTZ (25 mg q24h) και της τοπιραμάτης (96 mg q12h), όταν αυτά χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή ταυτόχρονα. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης δείχνουν ότι η Cmax της τοπιραμάτης αυξήθηκε κατά 27% και η AUC αυξήθηκε κατά 29% όταν στην τοπιραμάτη προστέθηκε HCTZ. Η κλινική σημασία της αλλαγής αυτής παραμένει άγνωστη. Η πρόσθεση HCTZ στη θεραπεία με τοπιραμάτη μπορεί να απαιτήσει ρύθμιση της δόσης της τοπιραμάτης. Η φαρμακοκινητική στη σταθεροποιημένη κατάσταση της HCTZ δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την ταυτόχρονη χορήγηση τοπιραμάτης. Τα κλινικά εργαστηριακά αποτελέσματα έδειξαν μειώσεις στο κάλιο του ορού μετά τη χορήγηση τοπιραμάτης ή HCTZ, οι οποίες δεν ήταν μεγαλύτερες όταν η HCTZ και η τοπιραμάτη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό.

*Μετφορμίνη*

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου προς φάρμακο που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης της μετφορμίνης και της τοπιραμάτης στο πλάσμα κατά την μεμονωμένη χορήγηση της μετφορμίνης και κατά την ταυτόχρονη χορήγηση μετφορμίνης και τοπιραμάτης. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης έδειξαν ότι η μέση Cmax μετφορμίνης και η μέση AUC0-12h αυξήθηκαν κατά 18% και 25%, αντίστοιχα, ενώ η μέση CL/F μειώθηκε κατά 20% όταν η μετφορμίνη χορηγήθηκε μαζί με τοπιραμάτη. Η τοπιραμάτη δεν επηρεάζει τον tmax της μετφορμίνης. Η κλινική σημασία της επίδρασης της τοπιραμάτης στη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης είναι ασαφής. Η κάθαρση από το πλάσμα της από του στόματος topiramate εμφανίζεται μειωμένη κατά τη χορήγηση με μετφορμίνη. Το μέγεθος της αλλαγής στην κάθαρση παραμένει άγνωστο. Η κλινική σημασία της επίδρασης της μετφορμίνης στη φαρμακοκινητική της τοπιραμάτης είναι ασαφής.

Κατά την προσθήκη ή διακοπή της τοπιραμάτης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην καθημερινή παρακολούθηση για τον ικανοποιητικό έλεγχο της διαβητικής τους κατάστασης.

*Πιογλιταζόνη*

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου προς φάρμακο που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση της τοπιραμάτης και της πιογλιταζόνης όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή ταυτόχρονα. Παρατηρήθηκε μείωση 15% στην AUCτss της πιογλιταζόνης χωρίς καμία τροποποίηση της Cmaxss. Το εύρημα αυτό δεν υπήρξε στατιστικά σημαντικό. Επιπλέον, σημειώθηκε μείωση 13% και 16% στις Cmaxss και AUCτss, αντιστοίχως, του ενεργού υδροξυ-μεταβολίτη, καθώς και μείωση 60% στις Cmaxss και AUCτss του ενεργού κετο-μεταβολίτη. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη. Κατά την προσθήκη τοπιραμάτης σε θεραπεία με πιογλιταζόνη ή κατά την προσθήκη πιογλιταζόνης σε θεραπεία με τοπιραμάτη, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην καθημερινή παρακολούθηση για τον ικανοποιητικό έλεγχο της διαβητικής τους κατάστασης.

*Γλιβουρίδη*

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 αξιολόγησε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της γλιβουρίδης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (5 mg/ημέρα) ως μονοθεραπεία, και ταυτόχρονα με την τοπιραμάτη (150 mg/ημέρα). Υπήρξε μείωση 25% στην AUC24 της γλιβουρίδης κατά τη διάρκεια χορήγησης της τοπιραμάτης. Η συστηματική έκθεση των ενεργών μεταβολιτών, 4-*trans*-hydroxy-glyburide (Ml) και 3-*cis*-hydroxyglyburide (M2),μειώθηκε επίσης κατά 13% και 15%, αντιστοίχως. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοπιραμάτης σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν επηρεάστηκαν από την ταυτόχρονη χορήγηση της γλιβουρίδης.

Κατά την προσθήκη της τοπιραμάτης στη θεραπεία με γλιβουρίδη ή κατά την προσθήκη γλιβουρίδης στη θεραπεία με τοπιραμάτη, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην τακτική παρακολούθηση των ασθενών για ικανοποιητικό έλεγχο της διαβητικής τους κατάστασης.

*Άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων*

*Παράγοντες προδιάθεσης στη νεφρολιθίαση*

Το Toramat, όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες προδιάθεσης στη νεφρολιθίαση, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης. Κατά τη διάρκεια χρήσης του Toramat, παράγοντες σαν αυτούς θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς μπορεί να δημιουργήσουν ένα φυσιολογικό περιβάλλον, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων στα νεφρά.

*Βαλπροϊκό οξύ*

Η ταυτόχρονη χορήγηση τοπιραμάτης και βαλπροϊκού οξέος έχει συσχετιστεί με υπεραμμωνιαιμία με ή χωρίς εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς που έχουν δείξει ανοχή σε κάθε ένα από τα φαρμακευτικά προϊόντα ως μονοθεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπτώματα και τα σημεία υποχώρησαν με τη διακοπή κάθε ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Αυτή η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν οφείλεται σε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. ∆εν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση της υπεραμμωνιαιμίας με την τοπιραμάτη ως μονοθεραπεία ή ως ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντι-επιληπτικά. Υποθερμία, η οποία ορίζεται ως μια ακούσια πτώση της θερμοκρασίας του σώματος σε <35 ° C, έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη χρήση της τοπιραμάτης και βαλπροϊκού οξέος (VPA) σε συνδυασμό με υπεραμμωνιαιμία και ελλείψει υπεραμμωνιαιμίας. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα τοπιραμάτη και βαλπροϊκό οξύ μπορεί να συμβεί μετά την έναρξη της θεραπείας με τοπιραμάτη ή μετά την αύξηση της ημερήσιας δόσης της τοπιραμάτης.

*Πρόσθετες φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων*

Κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί προκειμένου να αξιολογηθεί η πιθανή φαρμακευτική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της τοπιραμάτης και άλλων παραγόντων. Οι αλλαγές στη Cmax ή την AUC ως αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων συνοψίζεται ακολούθως. Η δεύτερη στήλη (συγκέντρωση συγχορηγούμενου φαρμάκου) περιγράφει τι συμβαίνει στη συγκέντρωση του συγχορηγούμενου φαρμάκου της πρώτης στήλης κατά την πρόσθεση τοπιραμάτης. Η τρίτη στήλη (συγκέντρωση τοπιραμάτης) περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο η ταυτόχρονη χορήγηση του φαρμάκου της πρώτης στήλης επηρεάζει τη συγκέντρωση της τοπιραμάτης.

**Περίληψη αποτελεσμάτων πρόσθετων κλινικών φαρμακοκινητικών μελετών αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Συγχορηγούμενο φάρμακο** | **Συγκέντρωση συγχορηγούμενου φαρμάκου α** | **Συγκέντρωση τοπιραμάτης α** |
| Αμιτρυπτιλίνη | ↔ Αύξηση 20% των Cmax και AUC του μεταβολίτη νορτριπτιλίνη | ΔΜ |
| Διϋδροεργοταμίνη (από του στόματος και υποδορίως) | ↔  | ↔  |
| Αλοπεριδόλη | ↔ Αύξηση 31% της AUC του μειωμένου μεταβολίτη  | ΔΜ |
| Προπρανολόλη | ↔ Αύξηση 17% της Cmax για 4-OH προπρανολόλη (τοπιραμάτη 50 mg q12h) | 9% και 16% Αύξηση της Cmax, 9% και 17% αύξηση της AUC (40 και 80 mg προπρανολόλη q12h αντίστοιχα)  |
| Σουματριπτάνη (από του στόματος και υποδορίως) | ↔ | ΔΜ |
| Πιζοτιφένιο | ↔  | ↔  |
| Διλτιαζέμη | 25% μείωση στην AUC της διλτιαζέμης και 18 % μείωση στη DEA, και ↔ για DEM\* | 20% αύξηση στην AUC |
| Βενλαφαξίνη | ↔ | ↔ |
| Φλουναριζίνη | 16% αύξηση στην AUC (TPM 50 mg q 12h) b | ↔ |

 α Οι τιμές % αποτελούν τις αλλαγές της μέσης Cmax ή AUC θεραπείας αναφορικά προς τη μονοθεραπεία

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ↔ ∆Μ | == | Καμία επίδραση στη Cmax και AUC (αλλαγή ≤ 15%) της αρχικής ένωσης∆εν μελετήθηκε |
| \*DEA | = | des acetyl diltiazem, DEM = N-demethyl diltiazem |
| b Η AUC της φλουναριζίνης αυξήθηκε κατά 14% στους ασθενείς που έλαβαν μόνοφλουναριζίνη. Η αύξηση στην έκθεση μπορεί να αποδοθεί στη συγκέντρωση κατά τηνεπίτευξη σταθερής κατάστασης. |

* 1. **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Η τοπιραμάτη ήταν τερατογόνος σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Στους αρουραίους, η τοπιραμάτη διαπερνά το φράγμα του πλακούντα.

Στοιχεία από το μητρώο εγκυμοσύνης του Ηνωμένου Βασιλείου και της Βόρειας Αμερικής αντιεπιληπτικό φάρμακο (NAAED) μητρώο εγκυμοσύνης δείχνουν ότι τα βρέφη που εκτίθενται σε μονοθεραπεία με τοπιραμάτη κατά το πρώτο τρίμηνο έχουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών (π.χ., κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, όπως λαγώχειλος / λυκόστομα, υποσπαδίας, και ανωμαλίες που αφορούν τα διάφορα συστήματα του σώματος). Τα δεδομένα του μητρώου NAAED εγκυμοσύνης για μονοθεραπεία με τοπιραμάτη παρουσίασαν μια κατά προσέγγιση 3-φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών συγγενών δυσπλασιών. Σε σύγκριση με ομάδα αναφοράς που δεν λάμβανε αντιεπιληπτικά φάρμακα, τα καταγεγραμμένα δεδομένα για τη μονοθεραπεία με τοπιραμάτη έδειξαν υψηλότερο επιπολασμό για χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση (<2500 γραμμάρια). Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογικός συσχετισμός., σε σύγκριση με μια ομάδα αναφοράς δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Επιπλέον, δεδομένα από αυτές τις καταγραφές και άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τερατογόνων επιδράσεων, οι οποίες σχετίζονται με τη χρήση αντι-επιληπτικών φαρμάκων σε συνδυαστική θεραπεία.

Συνιστάται γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη και να λάβουν υπόψη εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έκκριση της τοπιραμάτης στο γάλα. Η έκκριση της τοπιραμάτης στο ανθρώπινο γάλα δεν έχει εκτιμηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες. Περιορισμένες παρατηρήσεις σε ασθενείς υποδεικνύουν εκτενή έκκριση της τοπιραμάτης στο θηλάζον γάλα. ∆εδομένου ότι πολλά φαρμακευτικά προϊόντα εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, πρέπει να παρθεί απόφαση για τη συνέχιση ή μη του θηλασμού ή για τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με τοπιραμάτη λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος για τη μητέρα (παράγραφος 4.4).

**Ένδειξη Επιληψίας**

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η τοπιραμάτη πρέπει να συνταγογραφείται μετά από πλήρη ενημέρωση της γυναίκας για τους γνωστούς κινδύνους της ανεξέλεγκτης επιληψίας στην εγκυμοσύνη και τους πιθανούς κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος στο έμβρυο.

**Ένδειξη Προφύλαξης της Ηµικρανίας**

Η τοπιραμάτη αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία εάν δεν χρησιμοποιείται μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων**

Η τοπιραμάτη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στο χειρισμό μηχανών. Η τοπιραμάτη ενεργεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα και είναι δυνατό να προκαλέσει υπνηλία, ζάλη ή άλλα σχετικά συμπτώματα. Ενδέχεται, επίσης, να προκαλέσει οπτικές διαταραχές και/ή θολή όραση. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν πιθανώς να αποβούν επικίνδυνες για ασθενείς που οδηγούν κάποιο όχημα ή χειρίζονται μηχανήματα, ιδιαιτέρως έως ότου αποκτηθεί η εμπειρία του κάθε ασθενή με το φάρμακο.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η ασφάλεια της τοπιραμάτης αξιολογήθηκε από μια βάση δεδομένων κλινικών μελετών, η οποία αποτελείται από 4.111 ασθενείς (3.182 σε τοπιραμάτη και 929 σε εικονικό φάρμακο), οι οποίοι συμμετείχαν σε 20 διπλά τυφλές μελέτες και 2.847 ασθενείς, οι οποίοι συμμετείχαν σε 34 μελέτες ανοιχτού σχεδιασμού, αντιστοίχως, για την τοπιραμάτη ως συμπληρωματική θεραπεία των πρωτευόντων γενικευμένων τονικο-κλονικών κρίσεων, των κρίσεων εστιακής επιληψίας, των κρίσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut, τη μονοθεραπεία για τη νέα ή πρόσφατα διαγνωσμένη επιληψία ή την προφύλαξη από την ημικρανία. Η πλειοψηφία των ΑΕ ήταν ήπια έως μέτρια σε σοβαρότητα. Οι ΑΕ που εντοπίστηκαν στις κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά από την κυκλοφορία (όπως υποδεικνύεται από το «\*») αναφέρονται με βάση τη συχνότητά τους στις κλινικές μελέτες στον Πίνακα 1. Οι συχνότητες που έχουν καθοριστεί είναι οι εξής:

Πολύ συχνές ≥1/10

Συχνές ≥1/100 έως <1/10)

Ασυνήθεις ≥1/1.000 έως <1/100

Σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1.000

Άγνωστης συχνότητας δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

Οι περισσότερο συχνές ΑΕ (αυτές που εμφάνιζαν συχνότητα >5% και μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε στο εικονικό φάρμακο σε τουλάχιστον 1 ένδειξη σε διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες με τοπιραμάτη) περιλαμβάνουν: ανορεξία, μειωμένη όρεξη, βραδυφρενία, κατάθλιψη, διαταραχή της γλωσσικής έκφρασης, αϋπνία, μη φυσιολογικό συντονισμό, διαταραχή στην προσοχή, ζάλη, δυσαρθρία, δυσγευσία, υποαισθησία, λήθαργο, επηρεασμένη μνήμη, νυσταγμό, παραισθησία, υπνηλία, τρόμο, διπλωπία, θολή όραση, διάρροια, ναυτία, κόπωση, ευερεθιστότητα και μειωμένο σωματικό βάρος.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι ΑΕ που αναφέρθηκαν συχνότερα (> 2πλάσιο) σε παιδιά απ' ότι σε ενήλικες σε διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες περιλαμβάνουν: μειωμένη όρεξη, αυξημένη όρεξη, υπερχλωραιμική οξέωση,

υποκαλιαιμία, μη φυσιολογική συμπεριφορά, επιθετικότητα, απάθεια, αρχική αϋπνία, αυτοκτονικό ιδεασμό, διαταραχή στην προσοχή, λήθαργο, διαταραχή του κιρκαδιανού ρυθμού του ύπνου, κακή ποιότητα ύπνου, αυξημένη δακρύρροια, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αίσθημα ασθένειας και ενόχληση στη βάδιση.

Οι ΑΕ που αναφέρθηκαν σε παιδιά αλλά όχι σε ενήλικες σε διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες περιλαμβάνουν: ηωσινοφιλία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, ίλιγγο, εμετό, υπερθερμία, πυρεξία και ανικανότητα μάθησης.

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύµητες Αντιδράσεις Φαρµάκου της Τοπιραµάτης

| **Kατηγορία Οργάνου συστήματος** | **Πολύ συχνές** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** | **Μη** **γνωστές** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις  | Ρινοφαρυγ-γίτιδα\*- |  |  |  |  |
| Διαταραχές τουαιµοποιητικούκαι τουλεµφικούσυστήµατος |  | Αναιµία | Λευκοπενία,θροµβοπενία,λεµφαδενοπά-θεια,ηωσινοφιλία | Ουδετερο-πενία\* |  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητι-κούσυστήματος |  | Υπερευαι-σθησία |  |  | Αλλεργικόοίδημα\*,οίδημα τουεπιπεφυκό-τα |
| ∆ιαταραχές τουμεταβολισμούκαι της θρέψης |  | Ανορεξία,μειωμένηόρεξη | Μεταβολικήοξέωση,υποκαλιαιμία, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία | Υπερχλωραι-μική οξέωση |  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Κατάθλιψη | Βραδυφρένία, αϋπνία,διαταραχήγλωσσικήςεκφράσεως,άγχος,συγχυτικήκατάσταση,αποπροσανα-τολισµός,επιθετικότη-τα, µεταβολήδιάθεσης,διέγερση,διακυµάνσεις της συναισθη-µατικήςδιάθεσης,καταθλιπτικήδιάθεση, οργή, µη φυσιολογικήσυµπεριφορά | Ιδεασμός αυτοκτονίας,απόπειρααυτοκτονίας,ψευδαίσθηση,ψυχωσική διαταραχή,ακουστικήψευδαίσθηση,οπτικήψευδαίσθηση,απάθεια, απουσίααυθόρµητου λόγου,διαταραχή ύπνου,επίδραση στηνευστάθεια, γενετήσια ορµήµειωµένη, ανησυχία, κλάµα,δυσφηµία, ευφορική συναισθηµατική διάθεση, παράνοια,εµµονή, προσβολήπανικού, εύκολο κλάµα, διαταραχήδιαβάσµατος, αρχική αϋπνία,επίπεδο συναίσθηµα,σκέψη µηφυσιολογική,απώλεια τηςγενετήσιας ορµής,νωθρός, αϋπνία κατά τη µέση τουύπνου, εύκοληδιάσπαση προσοχής, πολύ πρωινή αφύπνιση, αντίδραση πανικού, εξηρμένη συναισθηματική διάθεση | Μανία,διαταραχήπανικού,αίσθηµααπελπισίας\*,υποµανία, |  |
| Διαταραχές τουνευρικούσυστήµατος | Παραισθη-σία,υπνηλία,ζάλη | Διαταραχήστηνπροσοχή,επηρεασµένηµνήµη,αµνησία,νοητικήδιαταραχή,επηρεασµένηδιανοητικήκατάσταση,επηρεασµένεςψυχοκινητικέςικανότητες,σπασµός, µηφυσιολογικόςσυντονισµός,τρόµος,λήθαργος,υποαισθησία,νυσταγµός,δυσγευσία,διαταραχή της ισορροπίας,δυσαρθρία,τρόµος κατά τις εκούσιεςκινήσεις,καταστολή | Επηρεασµένοεπίπεδοσυνείδησης,σπασµόςγενικευµένηςεπιληψίας, έλλειµµα σταοπτικά πεδία,σύνθετες εστιακέςεπιληπτικές κρίσεις,διαταραχή λόγου,ψυχοκινητικήυπερδραστηρι-ότητα, συγκοπή,διαταραχήαισθητικότη-τας, ακουσία εκροή σιέλου από το στόµα,υπερβολικός ύπνος,αφασία, επαναλαµβα-νόµενη οµιλία, υποκινησία,δυσκινησία, ζάλη θέσης, πτωχήποιότητα ύπνου,αίσθηση εγκαύµατος,απώλειααισθητικότη-τας, παροσµία,παρεγκεφαλιδικόσύνδροµο,δυσαισθησία,υπογευσία, λήθαργος,αδεξιότητα,αύρα, αγευσία,δυσγραφία,δυσφασία, περιφερικήνευροπάθεια,προσυγκοπή,δυστονία,µυρµηκίαση | Απραξία,διαταραχή τουκιρκαδιανούρυθµού τουύπνου,υπεραισθησία,υποσµία,ανοσµία,ιδιοπαθής τρόµος,ακινησία, µηαπόκριση σεερεθίσµατα |  |
| Οφθαλµικέςδιαταραχές |  | Θαµπήόραση,διπλωπία,οπτικήδιαταραχή | Οπτική οξύτηταµειωµένη, σκότωµα, µυωπία\*, µη φυσιολογικόαίσθηµα στονοφθαλµό\*,ξηροφθαλµία,φωτοφοβία,βλεφαρόσπασµος,δακρύρροιααυξηµένη,φωτοψία, µυδρίαση,πρεσβυωπία | Ετερόπλευρη τύφλωση,παροδικήτύφλωση,γλαύκωµα,διαταραχή τηςπροσαρµογής,διαταραγµένη αντίληψητου οπτικούβάθους,σκιαστικόσκότωµα,οίδηµαβλεφάρου\*,νυκταλωπία,αµβλυωπία | Γλαύκωµακλειστήςγωνίας\*,ωχροπά-θεια\*,διαταραχήκινητικότη-τας τουοφθαλµού\* |
| ∆ιαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου |  | Ίλιγγος,εµβοές,ωταλγία | Κώφωση, κώφωσηετερόπλευρη, κώφωση νευροαισθητήριος, δυσφορία του ωτός, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας |  |  |
| Καρδιακέςδιαταραχές |  |  | Βραδυκαρδία,φλεβοκοµβική βραδυκαρδία, αίσθηµα παλµών |  |  |
| Αγγειακέςδιαταραχές |  |  | Υπόταση,ορθοστατική υπόταση, έξαψη, εξάψεις | ΦαινόμενοRaynaud |  |
| ∆ιαταραχές τουαναπνευστικούσυστήματος,του θώρακα και τουμεσοθωρακίου |  | ∆ύσπνοια,επίσταξη,ρινικήσυμφόρηση,ρινόρροια | ∆ύσπνοια μετά κόπωσης,υπερέκκρισηπαραρρινίωνκόλπων, δυσφωνία |  | Βήχας |
| ∆ιαταραχές του γαστρεντερικού | Ναυτία, διάρροια | Έμετος,δυσκοιλιότη-τα, άλγοςάνωκοιλιακήςχώρας,δυσπεψία,κοιλιακό άλγος,ξηροστομία,δυσφορίατου στομάχου,στοματικήπαραισθησία,γαστρίτιδα,κοιλιακήδυσφορία | Παγκρεατίτιδα,μετεωρισμός,γαστροοισοφαγικήπαλινδρόμηση, άλγος κάτωκοιλιακήςχώρας, υπαισθησίαστόματος,ουλορραγία, διάταση τηςκοιλίας,επιγαστρικήδυσφορία, κοιλιακήευαισθησία, υπερέκκριση σιέλου, άλγος του στόματος, απόπνοια, γλωσσοδυνία |  |  |
| Ηπατοχολικές διαταραχές |  |  |  | Ηπατίτιδα,Ηπατική ανεπάρκεια |  |
| ∆ιαταραχές του δέρματος και του υποδόριουιστού |  | Αλωπεκία,εξάνθημα,κνησμός | Ανιδρωσία,υπαισθησία τουπροσώπου,κνίδωση, ερύθημα,γενικευμένοςκνησμός, κηλιδώδες εξάνθημα,δυσχρωματισμόςδέρματος,αλλεργικήδερματίτιδα, οίδημα τουπροσώπου | Σύνδρομο Stevens- Johnson\*, πολύμορφο ερύθημα\*,οσμήδέρματος μηφυσιολογικη, περικογχικόοίδημα\*,εστιασμένηκνίδωση | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση\* |
| ∆ιαταραχές τουμυοσκελετικούσυστήματος και του συνδετικούιστού |  | Αρθραλγία,μυϊκοίσπασμοί,μυαλγία,μυϊκέςδεσμιδώσες, μυϊκή αδυναμία,μυοσκελετικός πόνος του θώρακα | ∆ιόγκωσηάρθρωσης\*,μυοσκελετικήδυσκαμψία,λαγόνιο άλγος, μυϊκή κόπωση | ∆υσφορίαάκρου\* |  |
| ∆ιαταραχές των νεφρών και τωνουροφόρωνοδών |  | Νεφρολιθία-ση, πολλακιουρία,δυσουρία | Λιθίασηουροφόρων οδών,ακράτεια ούρων,αιματουρία, ακράτεια, επιτακτική ούρηση,κωλικός νεφρού, άλγος νεφρού | Λιθίασηουρητήρα,νεφροσωλη-ναριακή οξέωση\* |  |
| ∆ιαταραχές τουαναπαραγωγι-κούσυστήµατος και του µαστού |  |  | Στυτικήδυσλειτουργία, σεξουαλικήδυσλειτουργία |  |  |
| Γενικές διαταραχές καικαταστάσειςτης οδούχορήγησης | Κόπωση | Πυρεξία, εξασθένιση, ευερεθιστό-τητα, διαταραχή τουβαδίσματος,αίσθηση μηφυσιολογική,αίσθημακακουχίας | Υπερθερμία,δίψα, γριππώδηςσυνδρομή\*,νωθρότητα,περιφερικήψυχρότητα, αίσθηση μέθης,αίσθησηεκνευρισμού | Οίδημαπροσώπου,ασβέστωση |  |
| Έρευνες | Μειωµένο σωµατικό βάρος | Αυξηµένο σωµατικό βάρος\* | Παρουσία κρυστάλλων στα ούρα, μηΦυσιολογική βάδιση σεδιαδοχικές εξετάσεις,μειωμένος αριθμόςλευκοκυττάρων, αύξηση ηπατικών ενζύμων | Μειωµένα διττανθρακικά αίµατος  |  |
| Κοινωνικέςπεριστάσεις |  |  | Ανικανότηταμάθησης |  |  |

\* εντοπίστηκε ως ΑΕ κατά τις αυθόρμητες αναφορές μετά από την κυκλοφορία. Η συχνότητά τους υπολογίστηκε βάσει των δεδομένων των κλινικών δοκιμών.

**Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν Toramat. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης και θεραπείας.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Toramat μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

* Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral
* Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.
* Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 2106549585

**4.9 Υπερδοσολογία**

Ενδείξεις και συμπτώματα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας τοπιραμάτης. Τα σημεία και τα συμπτώματα περιλάμβαναν σπασμούς, νωθρότητα, διαταραχές ομιλίας, θολή όραση, διπλωπία, μειωμένη νοητική δραστηριότητα, λήθαργο, μη φυσιολογικό συντονισμό, καταπληξία, υπόταση, κοιλιακό άλγος, διέγερση, ζάλη και κατάθλιψη. Οι κλινικές συνέπειες δεν ήταν σοβαρές στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά έχουν αναφερθεί θάνατοι μετά από υπερδοσολογίες με πολλά φαρμακευτικά προϊόντα συμπεριλαμβανομένης της τοπιραμάτης.

Η υπερδοσολογία με τοπιραμάτη μπορεί να επιφέρει σοβαρή μεταβολική οξέωση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θεραπεία

Στην οξεία υπερδοσολογία με τοπιραμάτη, εάν η λήψη είναι πρόσφατη, πρέπει να αδειάσει αμέσως το στομάχι με πλύση ή με την πρόκληση εμέτου. Ο ενεργός άνθρακας έχει αποδειχθεί ότι απορροφά την τοπιραμάτη in vitro. Η θεραπεία πρέπει να είναι καταλλήλως υποστηρικτική και ο ασθενής θα πρέπει να ενυδατώνεται καλά. Η αιμοκάθαρση έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό μέσο απομάκρυνσης της τοπιραμάτης από το σώμα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντιεπιληπτικά, παρασκευάσματα κατά της ημικρανίας,

κωδικός ΑΤC:Ν03ΑΧ11

*Μηχανισμός δράσης*

Η τοπιραμάτη ταξινομείται ως σουλφαματο-μονοσακχαρίτης. Ο ακριβής μηχανισμός της τοπιραμάτης ως προς την άσκηση της αντισπασμωδικής δράσης της είναι άγνωστος. Σε ηλεκτροφυσιολογικές και βιοχημικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε καλλιέργειες νευρώνων αναγνωρίστηκαν τρεις ιδιότητες της τοπιραμάτης που μπορεί να συμβάλλουν στην αντιεπιληπτική αποτελεσματικότητά της.

*Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις*

Δυναμικά ενέργειας που προκλήθηκαν επανειλημμένα από εμμένουσα αποπόλωση των νευρώνων ανεστάλησαν από την τοπιραμάτη κατά τρόπο χρονο-εξαρτώμενο, γεγονός το οποίο υποδηλώνει δράση αποκλεισμού των συνδεόμενων με την κατάσταση διαύλων νατρίου. Η τοπιραμάτη αύξησε τη συχνότητα στην οποία το (γ) – αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) ενεργοποίησε τους υποδοχείς GABAA και βελτίωσε την ικανότητα των GABA να επάγουν ροή ιόντων χλωρίου μέσα στους νευρώνες συνεπώς υποδηλώνοντας ότι η τοπιραμάτη επηρεάζει την ανασταλτική δράση αυτού του νευροδιαβιβαστή. Η επίδραση αυτή δεν εμποδίστηκε από τη φλουμαζενίλη, έναν ανταγωνιστή των βενζοδιαζεπινών, ούτε αύξησε η τοπιραμάτη τη διάρκεια του χρόνου ανοίγματος ενός καναλιού, διαφοροποιώντας την τοπιραμάτη από τα βαρβιτουρικά, τα οποία ρυθμίζουν τους υποδοχείς GABAA.

Λόγω του αντιεπιληπτικού προφίλ της, το οποίο διαφέρει σημαντικά από αυτό των βενζοδιαζεπινών, η τοπιραμάτη μπορεί να ρυθμίζει έναν μη ευαίσθητο στις βενζοδιαζεπίνες υποτύπο του υποδοχέα GABAA. Η τοπιραμάτη ανταγωνίστηκε την ικανότητα της καινάτης στην ενεργοποίηση του υποτύπου kainate/AMPA ((α)-άμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλισοξαζολ-4-προπιονικό οξύ) του γλουταμικού υποδοχέα αλλά δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη δραστκότητα του N-methyl-D-aspartate (NMDA) στον NMDA υπότυπο του υποδοχέα. Οι επιδράσεις αυτές της τοπιραμάτης εξαρτώνται από τη συγκέντρωση σε εύρος μεταξύ 1 μM και 200 μM, με την ελάχιστη δράση να παρατηρείται μεταξύ 1 μM και 10 μM.

Επιπλέον, η τοπιραμάτη αναστέλλει κάποια ισοένζυμα της καρβονικής ανυδράσης. Η φαρμακολογική αυτή επίδραση είναι πιο ασθενής από ότι η αντίστοιχη της ακεταζολαμίδης, ενός γνωστού αναστολέα ανθρακικής ανυδράσης και δε θεωρείται ως βασικό στοιχείο της αντιεπιληπτικής δράσης της τοπιραμάτης.

*Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια*

Σε μελέτες σε ζώα, η τοπιραμάτη εμφανίζει αντισπασμωδική δράση σε δοκιμασίες μεγίστης έκλυσης σπασμών με ηλεκτροσόκ σε αρουραίους και ποντίκια και είναι αποτελεσματική σε επιληπτικά μοντέλα τρωκτικών, τα οποία περιλαμβάνουν τονικές κρίσεις και κρίσεις τύπου αφαίρεσης στον αυθόρμητα επιληπτικό αρουραίο (SER) και τονικές και κλονικές κρίσεις που προξενούνται στους αρουραίους με διέγερση της αμυγδαλής ή με ολική ισχαιμία. Η τοπιραμάτη εμφανίζει μόνο ασθενή επίδραση στον αποκλεισμό των κλονικών κρίσεων που προκαλούνται από τον ανταγωνιστή του υποδοχέα GABA, penthylentetrazole.

Μελέτες σε ποντίκια που έλαβαν ταυτόχρονη χορήγηση τοπιραμάτης και καρβαμαζεπίνης ή φαινοβαρβιτάλης επέδειξαν συνεργιστική αντιεπιληπτική δράση, ενώ ο συνδυασμός με φαινυτοΐνη έδειξε πρόσθετη αντιεπιληπτική δράση. Σε καλά ελεγχόμενες δοκιμές με συμπληρωματική θεραπεία, δεν αποδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της τοπιραμάτης στο πλάσμα και της κλινικής αποτελεσματικότητας. ∆εν έχουν εμφανιστεί ενδείξεις ανοχής στον άνθρωπο.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι βιοϊσοδύναμo.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τοπιραμάτης συγκρινόμενο με εκείνο άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων εμφανίζει παρατεταμένη διάρκεια ημιζωής στο πλάσμα, γραμμική φαρμακοκινητική, κυρίαρχη νεφρική κάθαρση, μη σημαντικό βαθμό πρόσδεσης πρωτεΐνης και έλλειψη κλινικά σχετικών ενεργών μεταβολιτών.

Η τοπιραμάτη δεν είναι ισχυρός επαγωγέας των ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα, μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως γευμάτων και δεν απαιτείται τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεών της στο πλάσμα. Σε κλινικές δοκιμές δεν υπήρξε σαφής συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της αποτελεσματικότητας ή των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Απορρόφηση

Η τοπιραμάτη απορροφάται ταχέως και καλώς. Μετά από του στόματος χορήγηση 100 mg τοπιραμάτης σε υγιείς εθελοντές, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Cmax) 1.5 mcg/ml επιτεύχθηκε εντός 2-3 ωρών (Tmax).

Βάσει της ανάκτησης ραδιενέργειας από τα ούρα, ο μέσος βαθμός απορρόφησης μιας δόσης 100 mg 14C-τοπιραμάτης ήταν τουλάχιστον 81%. Η τροφή δεν εμφανίζει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της τοπιραμάτης.

Κατανομή

Γενικά, το 13-17% της τοπιραμάτης δεσμεύεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Έχει παρατηρηθεί σημείο δέσμευσης μικρής ικανότητας για την τοπιραμάτη στα ερυθροκύτταρα με κορεσμό πάνω από συγκεντρώσεις πλάσματος των 4 μg/ml. Ο όγκος κατανομής αλλάζει αντιστρόφως της δόσης. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής ήταν από 0.55 έως 0.8 L/kg για εφάπαξ δόσεις σε εύρος μεταξύ 100 και 1200 mg. Στον όγκο κατανομής επιδρά το φύλο, με τις τιμές στις γυναίκες να είναι περίπου 50% των αντίστοιχων για τους άνδρες. Αυτό αποδόθηκε στο υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους στις γυναίκες και δεν έχει κλινικές συνέπειες.

*Βιομετασχηματισμός*

Η τοπιραμάτη δε μεταβολίζεται εκτενώς (~20%) σε υγιείς εθελοντές. Μεταβολίζεται έως 50% σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αντιεπιληπτική θεραπεία με γνωστούς επαγωγείς των ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα. Έξι μεταβολίτες, οι οποίοι σχηματίστηκαν μέσω υδροξυλίωσης, υδρόλυσης και γλυκουρονιδοποίησης έχουν απομονωθεί, χαρακτηριστεί και αναγνωριστεί από το πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα των ανθρώπων. Κάθε μεταβολίτης αναπαριστά λιγότερο από το 3% της συνολικής ραδιενέργειας που εκκρίνεται μετά τη χορήγηση 14C-τοπιραμάτης. Δύο μεταβολίτες, οι οποίοι διατήρησαν το μεγαλύτερο μέρος της δομής της τοπιραμάτης, δοκιμάστηκαν και βρέθηκαν να έχουν μικρή ή καθόλου αντισπασμωδική δράση.

*Αποβολή*

Στους ανθρώπους, η κύρια οδός απέκκρισης της αμετάβλητης τοπιραμάτης και των μεταβολιτών της είναι μέσω των νεφρών (τουλάχιστον 81% της δόσης). Ποσοστό περίπου 66% της 14C-τοπιραμάτης εκκρίθηκε αμετάβλητο στα ούρα σε διάστημα 4 ημερών. Μετά τη χορήγηση 50 mg και 100 mg δύο φορές ημερησίως, η μέση νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 18 ml/min και 17 ml/min, αντιστοίχως. Υπάρχουν ενδείξεις νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης της τοπιραμάτης. Αυτό υποστηρίχθηκε από μελέτες σε αρουραίους, όπου η τοπιραμάτη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με προβενεσίδη και παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη νεφρική κάθαρση της τοπιραμάτης. Συνολικά, μετά την από του στόματος χορήγηση, η κάθαρση πλάσματος στους ανθρώπους είναι περίπου 20 έως 30 mL/min.

H τοπιραμάτη επιδεικνύει μικρή διακύμανση στις συγκεντρώσεις πλάσματος από ατόμου σε άτομο και συνεπώς εμφανίζει προβλέψιμη φαρμακοκινητική. Η φαρμακοκινητική της topiramate είναι γραμμική, με την κάθαρση πλάσματος να παραμένει σταθερή και περιοχή υπό την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος να αυξάνει αναλογικά με τη δόση, σε ένα εύρος εφάπαξ από του στόματος δόσεων 100 έως 400 mg σε υγιή άτομα. Οι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μπορεί να χρειαστούν 4 έως 8 ημέρες προκειμένου να επιτευχθούν συγκεντρώσεις δυναμικής ισορροπίας στο πλάσμα. Η μέση Cmax μετά από πολλαπλές, δύο φορές ημερησίως από του στόματος δόσεις 100 mg σε υγιή άτομα ήταν 6.76 µg/mL. Μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων 50 mg και 100 mg τοπιραμάτης δύο φορές ημερησίως, η μέση ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα ήταν περίπου 21 ώρες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων από 100 έως 400 mg δύο φορές ημερησίως με φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη δείχνει ανάλογες με τη δόση αυξήσεις στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της τοπαριμάτης.

Η κάθαρση της τοπιραμάτης από το πλάσμα και τους νεφρούς μειώνεται σε ασθενείς με διαταραγμένη της νεφρική λειτουργία (CLCR ≤70 mL/min). Συνεπώς, υψηλότερα επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα πρέπει να αναμένονται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Επιπλέον, οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα χρειαστούν περισσότερο χρόνο για να επιτύχουν σταθερά επίπεδα σε κάθε δόση. Σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται η μισή συνήθης ημερήσια δόση έναρξης και συντήρησης.

Η τοπιραμάτη απομακρύνεται αποτελεσματικά από το πλάσμα με αιμοκάθαρση. Μια παρατεταμένη περίοδος αιμοκάθαρσης μπορεί να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης της τοπιραμάτης κάτω από τα επίπεδα που απαιτούνται για να διατηρηθεί το αποτέλεσμα κατά των κρίσεων. Για να αποφευχθεί γρήγορη πτώση της συγκέντρωσης της τοπιραμάτης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, μπορεί να απαιτηθεί μια συμπληρωματική δόση τοπιραμάτης. Αυτή η προσαρμογή πρέπει να λαμβάνει υπόψη 1) τη διάρκεια της περιόδου αιμοκάθαρσης, 2) το ποσοστό κάθαρσης του συστήματος αιμοκάθαρσης που χρησιμοποιείται, και 3) την αποτελεσματική νεφρική κάθαρση της τοπιραμάτης σε ασθενή που υποβάλλεται σε κάθαρση.

Η κάθαρση της τοπιραμάτης στο πλάσμα μειώνεται κατά μέσο όρο 26% σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, η τοπιραμάτη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Η κάθαρση της τοπιραμάτης από το πλάσμα δεν μεταβάλλεται στους ηλικιωμένους ασθενείς απουσία υποκείμενης νεφροπάθειας.

Παιδιατρικός πληθυσμός (φαρμακοκινητική έως 12 ετών)

Η φαρμακοκινητική της τοπιραμάτης σε παιδιά, όπως και στους ενήλικες που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία, είναι γραμμική, με κάθαρση ανεξάρτητη της δόσης και συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα που αυξάνουν ανάλογα με τη δόση. Παρόλα αυτά, τα παιδιά εμφανίζουν υψηλότερη κάθαρση και μικρότερη ημιπερίοδο ζωής. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις της τοπιραμάτης στο πλάσμα για την ίδια δόση mg/kg μπορεί να είναι μικρότερες στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικους. Όπως και στους ενήλικους, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα μειώνουν τις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας**

Σε μη κλινικές μελέτες γονιμότητας, παρά την τοξικότητα από τη μητέρα και τον πατέρα σε δόση τόσο χαμηλή όσο 8 mg/kg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους με δόσεις έως και 100 mg/kg/ημέρα.

Σε προκλινικές μελέτες, η τοπιραμάτη εμφανίστηκε να έχει τερατογενείς δράσεις στα είδη που μελετήθηκαν (ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια). Στα ποντίκια, το σωματικό βάρος του εμβρύου και η σκελετική οστεοποίηση μειώθηκαν σε δόση 500 mg/kg ημερησίως σε συνδυασμό με την τοξικότητα από τη μητέρα. Τα συνολικά νούμερα των εμβρυϊκών δυσπλασιών στα ποντίκια αυξήθηκαν για όλες τις ομάδες θεραπείας φαρμάκου (20, 100 και 500 mg/kg ημερησίως).

Στους αρουραίους, η δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα από τη μητέρα και η εμβρυϊκή τοξικότητα ( μειωμένο σωματικό βάρος του εμβρύου και/ή σκελετική οστεοποίηση) παρατηρήθηκαν σε δόσεις μικρότερες των 20 mg/kg ημερησίως με τερατογενείς δράσεις (ελλείμματα άκρου και δακτύλου) σε δόσεις 400 mg/kg ημερησίως και άνω. Στα κουνέλια, η δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα από τη μητέρα παρατηρήθηκε σε δόσεις μικρότερες των 10 mg/kg ημερησίως με εμβρυϊκή τοξικότητα (αυξημένη θνησιμότητα) σε δόσεις μικρότερες των 35 mg/kg ημερησίως και τερατογενείς δράσεις (δυσπλασίες πλευράς και σπονδύλου) σε δόση 120 mg/kg/ημέρα.

Οι τερατογενείς δράσεις που παρατηρήθηκαν στους αρουραίους και τα κουνέλια ήταν παρόμοιες με αυτές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν με τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, οι οποίοι δε έχουν συσχετιστεί με δυσπλασίες σε ανθρώπους. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη υποδηλώνονταν επίσης από μικρότερα σωματικά βάρη κατά τη γέννηση και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας των νεογνών από θηλυκούς αρουραίους οι οποίοι λάμβαναν 20 ή 100 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Στους αρουραίους, η τοπιραμάτη διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό.

Σε νεαρής ηλικίας αρουραίους, από την ημερήσια από του στόματος χορήγηση τοπιραμάτης σε δόσεις έως και 300 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάπτυξης που αντιστοιχεί στη νηπιακή, παιδική και εφηβική ηλικία προέκυψε το συμπέρασμα ότι οι τοξικότητες ήταν παρόμοιες με αυτές των ενήλικων ζώων (μειωμένη κατανάλωση τροφής με μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους, κεντρολοβιώδης ηπατοκυτταρική υπερτροφία). ∆εν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις στην ανάπτυξη των μακριών οστών (κνήμη) ή στην πυκνότητα των μεταλλικών στοιχείων των οστών (μηριαίο οστό), στον απογαλακτισμό και στην αναπαραγωγική ανάπτυξη, στην νευρολογική ανάπτυξη (συμπεριλαμβανομένων των εκτιμήσεων που αφορούν τη μνήμη και τη μάθηση), το ζευγάρωμα και τη γονιμότητα ή τις παραμέτρους της υστεροτομίας.

Σε ένα μεγάλο σύνολο in vitro και in vivo τοξικολογικών αναλύσεων, η τοπιραμάτη δεν έδειξε γενοτοξικό δυναμικό.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

* 1. **Λίστα εκδόχων**

*Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο 25 mg:*

Mannitol, Cellulose, microcrystalline, Sodium starch, glycolate (type A), Starch pregelatinised, Crospovidone, Povidone, Magnesium stearate, Carnauba wax, Hypromellose (E464), Lactose monohydrate, Macrogol 4000 και χρωστική Titanium dioxide (E171).

*Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο 50 mg:*

Mannitol, Cellulose, microcrystalline, Sodium starch, glycolate (type A), Starch pregelatinised, Crospovidone, Povidone, Magnesium stearate, Carnauba wax, Hypromellose (E464), Lactose monohydrate, Macrogol 4000, Talc, Propylene glycol και οι χρωστικές Titanium dioxide (E171) και Quinoline yellow (E104).

*Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο 100 mg:*

Mannitol, Cellulose, microcrystalline, Sodium starch, glycolate (type A), Starch pregelatinised, Crospovidone, Povidone, Magnesium stearate, Carnauba wax, Hypromellose (E464), Talc, Propylene glycol και οι χρωστικές Titanium dioxide (E171) και Sunset yellow (E110).

*Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο 200 mg:*

Mannitol, Cellulose, microcrystalline, Sodium starch, glycolate (type A), Starch pregelatinised, Crospovidone, Povidone, Magnesium stearate, Carnauba wax, Hypromellose (E464), Lactose monohydrate, Macrogol 4000 και οι χρωστικές Titanium dioxide (E171), Iron oxide red (E172) και Iron oxide yellow (E172).

* 1. **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

* 1. **Διάρκεια ζωής**

Περιέκτης πολλαπλών δόσεων HDPE: 36 μήνες.

PVC/PE/PVDC/Al blister: 36 μήνες.

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Περιέκτης πολλαπλών δόσεων HDPE: Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

PVC/PE/PVDC/Al blister: 100 mg: Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασίες άνω των 30 o C.

 25 mg, 50 mg και 200mg: Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

* 1. **Φύση και συστατικά περιέκτη**

Περιέκτης πολλαπλών δόσεων HDPE με ένα συμπιεσμένο καπάκι πολυπροπυλενίου για προστασία από τα παιδιά και προσαρμοσμένο φακελίσκο ξηραντικού υλικού. Κάθε συσκευασία περιέχει 60 δισκία.

PVC/PE/PVDC/Al blister.

Κάθε συσκευασία περιέχει 28 ή 60 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική απαίτηση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ

Δερβενακίων 6,

15351 Παλλήνη Αττική

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 66 04 300

Φαξ:+30 210 66 66 749

Email: info@pharmathen.com

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

25 mg:

50 mg:

100 mg:

200 mg:

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/ΕΕΕΕ}