

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### JADIX® 50mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Topiramate

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

JADIX® 50mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 50mg τοπιραμάτης.

Έκδοχα: Κάθε δισκίο των 50mg περιέχει 57,86mg λακτόζης.

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

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα δισκία των 50mg είναι κίτρινα, στρογγυλά και κυρτά.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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 των 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.

##### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

###### Γενικά

Συνιστάται η θεραπεία να αρχίζει με μία χαμηλή δόση και να ακολουθεί εξατομίκευση της θεραπείας μέχρι τον προσδιορισμό της αποτελεσματικής δόσης. Η δόση και ο ρυθμός της εξατομίκευσης της θεραπείας θα πρέπει να ακολουθούν την κλινική απόκριση.

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

Δεν είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της τοπιραμάτης στο πλάσμα, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η θεραπεία με το JADIX®. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η προσθήκη της

τοπιραμάτης στη φαινυτοΐνη μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης της φαινυτοΐνης για την επίτευξη βέλτιστης κλινικής έκβασης. Η προσθήκη ή απόσυρση της φαινυτοΐνης και της καρβαμαζεπίνης στη συμπληρωματική θεραπεία με το JADIX® μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης του JADIX®.

Το JADIX® 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 50-100mg σε ενήλικες με επιληψία και κατά 25-50mg σε ενήλικες που έλαβαν τοπιραμάτη σε δόσεις έως και 100mg/ημέρα για τη θεραπεία προφύλαξης για την ημικρανία. Σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές, η τοπιραμάτη διεκόπη σταδιακά σε μια 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 συγχωρηγούμενων ΑΕΦ, συνιστάται βαθμιαία διακοπή με ρυθμό περίπου το ένα τρίτο της δόσης του συγχωρηγούμενου 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 JADIX® (τοπιραμάτη), εάν υπάρξει κλινική ένδειξη.

#### *Ενήλικες*

Η δόση και η τιτλοποίηση πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική ανταπόκριση. Η τιτλοποίηση της θεραπείας θα πρέπει να ξεκινά με 25mg το βράδυ για μία εβδομάδα. Η δοσολογία πρέπει, κατόπιν, να αυξάνεται σε διάστημα μίας (1) έως δύο (2) εβδομάδων με αυξήσεις των 25 ή 50mg/ημέρα, χορηγούμενες σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Αν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί το σχήμα της εξατομίκευσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρότερες αυξήσεις ή μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των αυξήσεων.

Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση-στόχος της τοπιραμάτης ως μονοθεραπεία για ενήλικες είναι 100mg/ημέρα έως 200mg/ημέρα χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 500mg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις. Ορισμένοι ασθενείς με ανθεκτικούς στη θεραπεία τύπους επιληψίας έχουν ανεχθεί μονοθεραπεία με τοπιραμάτη σε δόσεις 1.000mg/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 των παιδιών ηλικίας άνω των 6 ετών πρέπει να αρχίζει με 0,5 έως 1mg/kg το βράδυ για την πρώτη εβδομάδα. Η δοσολογία θα πρέπει, κατόπιν, να αυξάνεται σε διάστημα μίας (1) έως δύο (2) εβδομάδων με αυξήσεις των 0,5 έως 1mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Αν το παιδί δεν μπορεί να ανεχθεί το σχήμα εξατομίκευσης της θεραπείας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρότερες αυξήσεις ή μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των αυξήσεων των δόσεων.

Το συνιστώμενο εύρος της αρχικής δόσης-στόχου για μονοθεραπεία με τοπιραμάτη σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών είναι 100mg/ημέρα ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση (αντιστοιχεί περίπου σε 2,0mg/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 – 50mg το βράδυ για μία 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 – 50mg/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 200mg ήταν η μικρότερη αποτελεσματική δόση. Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 200 – 400mg 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 του JADIX® (τοπιραμάτη) ως συμπληρωματική θεραπεία είναι περίπου 5 έως 9mg/kg/ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η εξατομίκευση θα πρέπει να ξεκινά με 25mg (ή λιγότερο, βάσει ενός διαστήματος εύρους από 1 έως 3mg/kg/ημέρα) κάθε βράδυ για την πρώτη εβδομάδα. Η δόση θα πρέπει, κατόπιν, να αυξάνεται σε διάστημα 1 έως 2 εβδομάδων με αυξήσεις των 1 έως 3mg/kg/ημέρα (χορηγούμενες σε δύο διαιρεμένες δόσεις), ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη κλινική ανταπόκριση.

Ημερήσιες δόσεις έως και 30mg/kg/ημέρα έχουν μελετηθεί και είναι γενικά καλά ανεκτές.

Ημικρανία

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση της τοπιραμάτης για την προφύλαξη της ημικρανίας είναι 100mg/ημέρα, χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η εξατομίκευση της θεραπείας θα πρέπει να ξεκινά με 25mg το βράδυ για μία εβδομάδα. Η δοσολογία θα πρέπει, κατόπιν, να αυξάνεται με αυξήσεις των 25mg/ημέρα με διάστημα 1 εβδομάδας. Αν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί το σχήμα εξατομίκευσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερα διαστήματα μεταξύ των προσαρμογών της δόσης. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν με συνολική ημερήσια δόση 50mg/ημέρα. Ασθενείς έχουν λάβει συνολική ημερήσια δόση μέχρι και 200mg/ημέρα. Παρόλο που αυτή η δόση μπορεί να είναι ωφέλιμη για ορισμένους ασθενείς, συνιστάται προσοχή λόγω μιας αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το JADIX® (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 JADIX® σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{CR} \leq 60\text{mL/min}$ ) 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.

Στην περίπτωση ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, από τη στιγμή που η τοπιραμάτη απομακρύνεται από το πλάσμα μέσω της αιμοκάθαρσης, θα πρέπει να χορηγείται μία συμπληρωματική δόση του JADIX<sup>®</sup>, ίση περίπου με το μισό της ημερήσιας δόσης, κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης. Η συμπληρωματική δόση θα πρέπει να χορηγείται σε διαιρούμενες δόσεις κατά την αρχή και το τέλος της διαδικασίας της αιμοκάθαρσης. Η συμπληρωματική δόση ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται για την αιμοκάθαρση.

#### *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*

Δεν 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.

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

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 με τη θερμοκρασία (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Διαταραχές 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 συμβουλευονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή, σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

### Νεφρολιθίαση

Ορισμένοι ασθενείς, ειδικότερα εκείνοι με προδιάθεση για νεφρολιθίαση, ενδέχεται να αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σχηματισμού νεφρικών λίθων και εμφάνισης των σχετιζόμενων σημείων και συμπτωμάτων, όπως είναι ο κωλικός του νεφρού, ο νεφρικός πόνος ή ο λαγώνιος πόνος.

Στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση νεφρολιθίασης περιλαμβάνονται ο προηγούμενος σχηματισμός λίθου, το οικογενειακό ιστορικό νεφρολιθιάσεων και η υπερασβεστιουρία. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί αξιόπιστα να προβλέψει τον σχηματισμό λίθων κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοπιραμάτη. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με νεφρολιθίαση ενδέχεται να αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο.

### Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, η τοπιραμάτη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή καθώς η κάθαρση της τοπιραμάτης μπορεί να είναι μειωμένη.

### Οξεία εμφάνιση μυωπίας και δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τοπιραμάτη έχει αναφερθεί ένα σύνδρομο που αποτελείται από οξεία εμφάνιση μυωπίας σχετιζόμενης με δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μείωσης της οπτικής οξύτητας και/ή οφθαλμικό πόνο. Τα οφθαλμολογικά ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυωπία, μείωση του βάθους του πρόσθιου θαλάμου, οφθαλμική υπεραϊμία (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 1 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 κατάλληλα μέτρα για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Τα μέτρα αυτά γενικά οδηγούν στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Η αυξημένη ενδοφθάλμια 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

Υπερχλωραιμία, υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (non-anion gap), μεταβολική οξέωση (δηλαδή μειωμένα διττανθρακικά στον ορό κάτω από τα φυσιολογικά όρια αναφοράς απουσία αναπνευστικής

αλκάλωσης) σχετίζεται με τη θεραπεία με τοπιραμάτη. Αυτή η μείωση των διττανθρακικών στον ορό οφείλεται στην ανασταλτική δράση της τοπιραμάτης στη νεφρική καρβονική ανυδράση. Γενικά, η μείωση των διττανθρακικών παρουσιάζεται στην αρχή της θεραπείας παρόλο που μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτές οι μειώσεις είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες (μέσος όρος μείωσης 4mmol/l σε δόσεις των 100mg/ημέρα ή περισσότερο σε ενήλικες και σε περίπου 6mg/kg/ημέρα σε παιδιατρικούς ασθενείς). Σπάνια, οι ασθενείς εμφάνισαν μειώσεις σε τιμές κάτω των 10mmol/l. Οι καταστάσεις ή οι θεραπείες που μπορεί να προδιαθέτουν την οξέωση (όπως νεφροπάθεια, σοβαρές αναπνευστικές διαταραχές, επιληψία, διάρροια, εγχείρηση, κετογενή δίαιτα ή συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα) μπορεί να λειτουργήσουν αθροιστικά στη μείωση των διττανθρακικών λόγω της επίδρασης της τοπιραμάτης.

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

Η χρόνια μεταβολική οξέωση σε παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένους ρυθμούς ανάπτυξης. Η επίδραση της τοπιραμάτης στα επακόλουθα που σχετίζονται με τα οστά δεν έχει ερευνηθεί συστηματικά σε παιδιατρικούς πληθυσμούς ή πληθυσμούς ενηλίκων.

Ανάλογα με τις υποκειμένες καταστάσεις, συνιστάται κατάλληλη αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων των διττανθρακικών στον ορό, κατά τη θεραπεία με τοπιραμάτη. Εάν εμφανιστεί και μεταβολική οξέωση η οποία επιμένει, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η δυνατότητα μείωσης της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας με τοπιραμάτη (με σταδιακή διακοπή).

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

#### Διατροφικό συμπλήρωμα

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν απώλεια σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοπιραμάτη. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών που ακολουθούν θεραπεία με τοπιραμάτη για απώλεια σωματικού βάρους. Συμπλήρωμα διατροφής ή αυξημένη πρόσληψη τροφής θα πρέπει να ληφθεί υπόψη αν ο ασθενής χάνει βάρος ενώ λαμβάνει τοπιραμάτη.

#### Δυσανεξία στη λακτόζη

Το JADIX® περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επίδρασεις του JADIX® σε άλλα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η προσθήκη του JADIX® σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) δεν έχει καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα, εκτός από τις περιστασιακές περιπτώσεις ασθενών, όπου η προσθήκη του JADIX® στη φαινοτοΐνη είναι δυνατό να προκαλέσει αύξηση των συγκεντρώσεων της φαινοτοΐνης στο πλάσμα. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αναστολή ενός ειδικού πολυμορφικού ισοενζύμου (CYP2C19). Συνεπώς, κάθε ασθενής σε θεραπεία με φαινοτοΐνη, ο οποίος εμφανίζει κλινικά σημεία ή συμπτώματα τοξικότητας, θα πρέπει να παρακολουθεί τα επίπεδα της φαινοτοΐνης.

Μια φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ασθενείς με επιληψία υπέδειξε ότι η προσθήκη τοπιραμάτης στη λαμοτριγίνη δεν είχε καμία επίδραση στη συγκέντρωση της λαμοτριγίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση με δόσεις τοπιραμάτης 100 έως 400mg/ημέρα. Επίσης, δεν υπήρξε μεταβολή στη συγκέντρωση της τοπιραμάτης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση κατά τη διάρκεια ή μετά την απομάκρυνση της θεραπείας με λαμοτριγίνη (μέση δόση 327mg/ημέρα).

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

#### Επιδράσεις των άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων στο JADIX®

Η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη μειώνουν τις συγκεντρώσεις της τοπιραμάτης στο πλάσμα. Η προσθήκη ή απόσυρση της φαινυτοΐνης ή της καρβαμαζεπίνης στη θεραπεία με JADIX® είναι δυνατό να απαιτεί τη ρύθμιση της δόσης του τελευταίου. Αυτό θα πρέπει να γίνει με τιλοδότηση της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση κλινικού αποτελέσματος. Η προσθήκη ή απόσυρση του βαλπροϊκού οξέος δεν προκαλεί κλινικά σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις του JADIX® στο πλάσμα και, επομένως, δεν εγγυάται τη ρύθμιση της δοσολογίας του JADIX®. Τα αποτελέσματα αυτών των αλληλεπιδράσεων συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Συγχορηγούμενο ΑΕΦ	Συγκέντρωση ΑΕΦ	Συγκέντρωση Τοπιραμάτης
Φαινυτοΐνη	**	↓
	↔	
Καρβαμαζεπίνη (CBZ)	↔	↓
Βαλπροϊκό οξύ	↔	↔
Φαινοβαρβιτάλη	↔	↔
Φαινοβαρβιτάλη	↔	ΔΜ
Πριμιδόνη	↔	ΔΜ

↔ = Καμία επίδραση στη συγκέντρωση του πλάσματος ( $\leq 15\%$  μεταβολή)

\*\* = Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνουν σε μεμονωμένους ασθενείς

↓ = Μείωση συγκεντρώσεων στο πλάσμα

ΔΜ = Δεν μελετήθηκε

ΑΕΦ = αντιεπιληπτικό φάρμακο

#### Άλλες αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικού προϊόντος

##### *Διγοξίνη*

Σε μία μελέτη μίας δόσης, η περιοχή της διγοξίνης ορού κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του πλάσματος (AUC) μειώθηκε κατά 12%, λόγω ταυτόχρονης χορήγησης της τοπιραμάτης. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί. Κατά την προσθήκη ή απομάκρυνση του JADIX®, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διγοξίνη, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στο συνήθη έλεγχο της διγοξίνης ορού.

##### *Κατασταλτικά του ΚΝΣ*

Η ταυτόχρονη χορήγηση του JADIX® και αλκοόλ ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων κατασταλτικών του ΚΝΣ δεν έχει εκτιμηθεί σε κλινικές μελέτες. Συνιστάται η μη ταυτόχρονη χρήση του JADIX® 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. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που αξιολογούν αυτήν την πιθανή αλληλεπίδραση.

##### *Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά*

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές με ταυτόχρονη χορήγηση συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού ιδιοσκευάσματος που περιείχε 1mg νορεθινδρόνης (NET) και 35μg αιθινυλοιστραδιόλης (EE), η τοπιραμάτη χορηγούμενη απουσία άλλων φαρμάκων σε δόσεις των 50 έως 200mg/ημέρα, δεν συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικές αλλαγές στη μέση

έκθεση (AUC) σε κάθε ένα από τα συστατικά του από του στόματος χορηγούμενου αντισυλληπτικού. Σε μία άλλη μελέτη, η έκθεση στην ΕΕ ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη σε δόσεις των 200, 400 και 800mg/ημέρα (18%, 21% και 30%, αντιστοίχως) όταν χορηγήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία σε επιληπτικούς ασθενείς που λάμβαναν βαλπροϊκό οξύ. Και στις δύο μελέτες, η τοπιραμάτη (50-200mg/ημέρα σε υγιείς εθελοντές και 200-800mg/ημέρα σε επιληπτικούς ασθενείς) δεν επέδρασε σημαντικά στην έκθεση στη NET. Παρόλο που υπήρχε μια δοσοεξαρτώμενη ελάττωση στην έκθεση στην ΕΕ για δόσεις μεταξύ 200-800mg/ημέρα (σε επιληπτικούς ασθενείς), δεν υπήρξε σημαντική δοσοεξαρτώμενη αλλαγή στην έκθεση στην ΕΕ για δόσεις των 50- 200mg/ημέρα (σε υγιείς εθελοντές). Η κλινική σημαντικότητα των αλλαγών που παρατηρήθηκαν δεν είναι γνωστή. Η πιθανότητα μειωμένης αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας και αυξημένης αιμορραγίας εκ διαφυγής θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών με JADIX®. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνα, θα πρέπει να ερωτώνται για να αναφέρουν οποιαδήποτε αλλαγή στο τύπο αιμορραγίας τους. 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 ταυτόχρονης χορήγησης με τοπιραμάτη 200mg/ημέρα. Σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του λιθίου δεν επηρεάστηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοπιραμάτη σε δόσεις των 200mg/ημέρα. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε αύξηση στη συστηματική έκθεση (26% για την AUC) μετά από δόσεις τοπιραμάτης έως και 600mg/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 400mg/ημέρα, εμφανίστηκε μείωση στη συστηματική έκθεση στη ρισπεριδόνη (χορηγούμενη σε δόσεις που ποικίλουν από 1 έως 6mg/ημέρα) (16% και 33% για την AUC σταθεροποιημένης κατάστασης σε δόσεις των 250 και 400mg/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. Δεν 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 (1-6mg/ημέρα), οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν συχνότερες σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες πριν την εισαγωγή της τοπιραμάτης (250-400mg/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 έγινε σε υγιείς εθελοντές αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική της HCTZ σε σταθεροποιημένη κατάσταση (25mg q24h) και της τοπιραμάτης, χορηγούμενες χωριστά και ταυτόχρονα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι η C<sub>max</sub> της τοπιραμάτης αυξήθηκε κατά 27% και η AUC της τοπιραμάτης αυξήθηκε κατά 29%, όταν η HCTZ προστέθηκε στην τοπιραμάτη. Η κλινική σημασία αυτής της μεταβολής δεν είναι γνωστή. Η προσθήκη της HCTZ στη θεραπεία με τοπιραμάτη μπορεί να απαιτεί προσαρμογή της δόσης της τοπιραμάτης. Η φαρμακοκινητική της HCTZ σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την ταυτόχρονη χορήγηση τοπιραμάτης. Τα κλινικά εργαστηριακά αποτελέσματα υπέδειξαν μειώσεις στο κάλιο του ορού μετά από χορήγηση τοπιραμάτης ή HCTZ, οι οποίες ήταν μεγαλύτερες όταν η HCTZ και η τοπιραμάτη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό.

### *Μετορμίνη*

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που έγινε σε υγιείς εθελοντές αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική της μετορμίνης και της τοπιραμάτης σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα κατά τη χορήγηση μόνο μετορμίνης και κατά την ταυτόχρονη χορήγηση μετορμίνης και τοπιραμάτης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υπέδειξαν ότι η μέση  $C_{max}$  και η μέση  $AUC_{0-12h}$  της μετορμίνης αυξήθηκαν κατά 18% και 25% αντίστοιχα, ενώ η μέση  $CL/F$  μειώθηκε κατά 20% όταν η μετορμίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την τοπιραμάτη. Η τοπιραμάτη δεν επηρέασε το  $t_{max}$  της μετορμίνης. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης της τοπιραμάτης στη φαρμακοκινητική της μετορμίνης δεν είναι σαφής. Η κάθαρση της από του στόματος τοπιραμάτης στο πλάσμα φαίνεται να είναι μειωμένη όταν χορηγείται μαζί με τη μετορμίνη. Η έκταση της αλλαγής στην κάθαρση δεν είναι γνωστή. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης της μετορμίνης στη φαρμακοκινητική της τοπιραμάτης δεν είναι σαφής.

Κατά την προσθήκη ή απόσυρση του JADIX® σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετορμίνη, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην τακτική παρακολούθηση για τον ικανοποιητικό έλεγχο της διαβητικής τους κατάστασης.

### *Πιογλιταζόνη*

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που έγινε σε υγιείς εθελοντές αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική της τοπιραμάτης και της πιογλιταζόνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, χορηγούμενες χωριστά και ταυτόχρονα. Παρατηρήθηκε μια μείωση κατά 15% στην  $AUC_{\tau,ss}$  της πιογλιταζόνης χωρίς μεταβολή στη  $C_{max,ss}$ . Αυτό το εύρημα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Επίσης, παρατηρήθηκε μια μείωση κατά 13% και 16% στις  $C_{max,ss}$  και  $AUC_{\tau,ss}$  αντιστοίχως, του ενεργού ύδροξυ-μεταβολίτη, όπως επίσης και μια μείωση κατά 60% στη  $C_{max,ss}$  και  $AUC_{\tau,ss}$  του ενεργού κετο-μεταβολίτη. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή. Κατά την προσθήκη του JADIX® σε θεραπεία με πιογλιταζόνη ή κατά την προσθήκη πιογλιταζόνης στη θεραπεία με το JADIX®, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην τακτική παρακολούθηση για τον ικανοποιητικό έλεγχο της διαβητικής κατάστασης των ασθενών.

### *Γλιβουρίδη*

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 αξιολόγησε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της γλιβουρίδης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (5mg/ημέρα) ως μονοθεραπεία, και ταυτόχρονα με την τοπιραμάτη (150mg/ημέρα). Υπήρξε μείωση 25% στην  $AUC_{24}$  της γλιβουρίδης κατά τη διάρκεια χορήγησης της τοπιραμάτης. Η συστηματική έκθεση των ενεργών μεταβολιτών, 4-*trans*-hydroxy-glyburide (M1) 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 JADIX®, όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες προδιάθεσης στη νεφρολιθίαση, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης. Κατά τη διάρκεια χρήσης του JADIX®, 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 υπεραμμωναιμία 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. Δεν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση της υπεραμμωναιμίας με την τοπιραμάτη ως μονοθεραπεία ή ως ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντι-επιληπτικά.

#### Πρόσθετες φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων

Έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες για να εκτιμηθεί η πιθανή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της τοπιραμάτης και άλλων παραγόντων. Οι μεταβολές στη  $C_{max}$  ή την AUC ως αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων συνοψίζονται παρακάτω. Η δεύτερη στήλη (συγκέντρωση συγχωρηγούμενου φαρμάκου) περιγράφει τι συμβαίνει στη συγκέντρωση του συγχωρηγούμενου φαρμάκου που αναφέρεται στην πρώτη στήλη όταν προστίθεται η τοπιραμάτη. Η τρίτη στήλη (συγκέντρωση τοπιραμάτης) περιγράφει πως η συγχωρήγηση του φαρμάκου που αναφέρεται στην πρώτη στήλη τροποποιεί τη συγκέντρωση της τοπιραμάτης.

#### **Περίληψη των αποτελεσμάτων από τις πρόσθετες κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων**

Συγχωρηγούμενο φάρμακο	Συγκέντρωση συγχωρηγούμενου φαρμάκου <sup>a</sup>	Συγκέντρωση τοπιραμάτης <sup>a</sup>
Αμιτριπυλίνη	↔ 20% αύξηση στη $C_{max}$ και AUC του μεταβολίτη νορτριπυλίνη	ΔΜ
Διϋδροεργοταμίνη (από του στόματος και υποδόρια)	↔	↔
Αλοπεριδόλη	↔ 31% αύξηση στην AUC του μειωμένου μεταβολίτη	ΔΜ
Προπρανολόλη	↔ 17% αύξηση στη $C_{max}$ της 4-OH προπρανολόλης (τοπιραμάτη 50 mg q12h)	9% και 16% αύξηση στη $C_{max}$ , 9% και 17% αύξηση στην AUC (40 και 80mg προπρανολόλη q12h αντίστοιχα)
Σουματριπτάνη (από του στόματος και υποδόρια)	↔	ΔΜ
Πιζοτιφένιο	↔	↔
Διλτιαζέμη	25% μείωση στην AUC της διλτιαζέμης και 18% μείωση στη DEA, και ↔ για DEM*	20% αύξηση στην AUC
Βενλαφαζίνη	↔	↔
Φλουναριζίνη	16% αύξηση στην AUC (TPM 50mg q12h) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> % οι τιμές υποδεικνύουν τις μεταβολές της μέσης  $C_{max}$  ή AUC κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τη μονοθεραπεία

↔ = Καμία επίδραση στη  $C_{max}$  και AUC ( $\leq 15\%$  μεταβολή) της μητρικής ουσίας

ΔΜ = Δεν μελετήθηκε

\*DEA = des acetyl diltiazem, DEM = N-demethyl diltiazem

<sup>b</sup> Η AUC της φλουναριζίνης αυξήθηκε κατά 14% στους ασθενείς που έλαβαν μόνο φλουναριζίνη. Η αύξηση στην έκθεση μπορεί να αποδοθεί στη συγκέντρωση κατά την επίτευξη σταθερής κατάστασης.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

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

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες με τοπιραμάτη σε έγκυες γυναίκες.

Καταγεγραμμένα δεδομένα κυήσεων υποδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ της χρήσης της τοπιραμάτης κατά τη διάρκεια της κύησης και συγγενών δυσπλασιών (π.χ. κρανιοπροσωπικά ελλείμματα, όπως λαγώχειλος/λυκόστομα, υποσπαδίας και ανωμαλίες στις οποίες εμπλέκονται διάφορα συστήματα του σώματος). Αυτό έχει αναφερθεί με την τοπιραμάτη ως μονοθεραπεία και την τοπιραμάτη ως μέρος δοσολογικού σχήματος πολυθεραπείας. Αυτά τα δεδομένα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθότι χρειάζονται περισσότερα δεδομένα ώστε να αναγνωριστούν οι αυξημένοι κίνδυνοι δυσπλασιών.

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.

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία συνιστάται η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης.

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. Δεδομένου 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 Αλληλεπιδράσεις με από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού 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 αντιδράσεις θα μπορούσαν να είναι δυνητικά επικίνδυνες για τους ασθενείς που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα, τουλάχιστον μέχρι να εδραιωθεί η εμπειρία του κάθε ασθενούς με το φαρμακευτικό προϊόν.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

### **4.8 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 πρωτεύοντων 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	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Άγνωστης συχνότητας	δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

Οι περισσότεροι 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 ( $\geq 2$ πλάσιο) 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 κερκαδιανού 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**

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Έρευνες	Μειωμένο σωματικό βάρος	Αυξημένο σωματικό βάρος*	Παρουσία κρυστάλλων στα ούρα, φυσιολογική βάδιση σε διαδοχικές εξετάσεις, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων	Μειωμένα διττανθρακική μη κά αίματος	
Καρδιακές διαταραχές			Βραδυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του		Αναιμία	Λευκοπενία, θρομβοπενία, λεμφοαδενοπά-	Ουδετεροπενία*	

λεμφικού  
συστήματος

Διαταραχές του  
νευρικού  
συστήματος

Παραισθησία,  
υπνηλία,  
Ζάλη

Διαταραχή  
στην  
προσοχή,  
επηρεασμένη  
μνήμη,  
αμνησία,  
νοητική  
διαταραχή,  
επηρεασμένη  
διανοητική  
κατάσταση,  
επηρεασμέ-  
νες  
ψυχοκινητι-  
κές  
ικανότητες,  
σπασμός, μη  
φυσιολογι-  
κός  
συντονισμός,  
τρόμος,  
λήθαργος,  
υποαισθησί-  
α,  
νυσταγμός,  
δυσγευσία,  
διαταραχή  
της  
ισορροπίας,  
δυσαρθρία,  
τρόμος κατά  
τις εκούσιες  
κινήσεις,  
καταστολή

θεια,  
ηωσινοφιλία

Επηρεασμένο  
επίπεδο  
συνείδησης,  
σπασμός  
γενικευμένης  
επιληψίας,  
έλλειμμα στα  
οπτικά πεδία,  
σύνθετες  
εστιακές  
επιληπτικές  
κρίσεις,  
διαταραχή  
λόγου,  
ψυχοκινητική  
υπερδραστηρι-  
ότητα,  
συγκοπή,  
διαταραχή  
αισθητικότη-  
τας, ακουσία  
εκροή σιέλου  
από το στόμα,  
υπερβολικός  
ύπνος,  
αφασία,  
επαναλαμβα-  
νόμενη ομιλία,  
υποκινησία,  
δυσκινησία,  
ζάλη θέσης,  
πτωχή  
ποιότητα  
ύπνου,  
αίσθηση  
εγκαύματος,  
απώλεια  
αισθητικότη-  
τας, παροσμιά,  
παρεγκεφαλι-  
δικό  
σύνδρομο,  
δυσαισθησία,  
υπογευσία,  
λήθαργος,  
αδεξιότητα,  
αύρα, αγευσία,  
δυσγραφία,  
δυσφασία,  
περιφερική  
νευροπάθεια,  
προσυγκοπή,  
δυστονία,  
μυρμηκίαση

Απραξία,  
διαταραχή  
του  
κιρκαδιανού  
ρυθμού του  
ύπνου,  
υπεραισθη-  
σία,  
υποσμμία,  
ανοσμμία,  
ιδιοπαθής  
τρόμος,  
ακινησία, μη  
απόκριση σε  
ερεθίσματα

Οφθαλμικές  
διαταραχές

Θαμπή  
όραση,  
διπλωπία,  
οπτική  
διαταραχή

Οπτική  
οξύτητα  
μειωμένη,  
σκότωμα,  
μυωπία\*, μη  
φυσιολογικό  
αίσθημα στον  
οφθαλμό\*,  
ξηροφθαλμία,  
φωτοφοβία,  
βλεφαρόσπα-  
σμος,  
δακρύρροια  
αυξημένη,  
φωτοψία,  
μυδρίαση,  
πρεσβυωπία

Ετερόπλευ-  
ρη τύφλωση,  
παροδική  
τύφλωση,  
γλαύκωμα,  
διαταραχή  
της  
προσαρμο-  
γής,  
διαταραγμέ-  
νη αντίληψη  
του οπτικού  
βάθους,  
σκιαστικό  
σκότωμα,  
οίδημα  
βλεφάρου\*,  
νυκταλωπία,  
αμβλυωπία

Γλαύκωμα  
κλειστής  
γωνίας\*,  
ωχροπά-  
θεια\*,  
διαταραχή  
κινητικότη-  
τας του  
οφθαλμού\*

Διαταραχές του  
ωτός και του  
λαβυρίνθου

Ίλιγγος,  
εμβοές,  
ωταλγία

Κώφωση,  
κώφωση  
ετερόπλευρη,  
κώφωση  
νευροαισθητή-  
ριος, δυσφορία  
του ωτός,  
έκπτωση της  
ακουστικής  
οξύτητας

Διαταραχές του  
αναπνευστικού  
συστήματος,  
του θώρακα και  
του  
μεσοθωρακίου

Δύσπνοια,  
επίσταξη,  
ρινική  
συμφόρηση,  
ρινόρροια

Δύσπνοια  
μετά κόπωσης,  
υπερέκκριση  
παραρρινίων  
κόλπων,  
δυσφωνία

Διαταραχές του  
γαστρεντερικού

Ναυτία,  
διάρροια

Έμετος,  
δυσκοιλιότη-  
τα, άλγος  
άνω  
κοιλιακής  
χώρας,  
δυσπεψία,  
κοιλιακό  
άλγος,  
ξηροστομία,  
δυσφορία  
του  
στομάχου,  
στοματική  
παραίσθησι-  
α,  
γαστρίτιδα,  
κοιλιακή

Παγκρεατίτι-  
δα,  
μετεωρισμός,  
γαστροοισο-  
φαγική  
παλινδρόμη-  
ση, άλγος  
κάτω  
κοιλιακής  
χώρας,  
υπαισθησία  
στόματος,  
ουλορραγία,  
διάταση της  
κοιλίας,  
επιγαστρική  
δυσφορία,  
κοιλιακή

	δυσφορία	ευαισθησία, υπερέκκριση σιέλου, άλγος του στόματος, απόπνοια, γλωσσοδυνία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρολιθίαση, πολλακιουρία, δυσουρία	Λιθίαση ουροφόρων οδών, ακράτεια ούρων, αιματουρία, ακράτεια, επιτακτική ούρηση, κωλικός νεφρού, άλγος νεφρού	Λιθίαση ουρητήρα, νεφροσωληναριακή οξέωση*	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, εξάνθημα, κνησμός	Ανιδρωσία, υπαισθησία του προσώπου, κνίδωση, ερύθημα, γενικευμένος κνησμός, κηλιδώδες εξάνθημα, δυσχρωματισμός δέρματος, αλλεργική δερματίτιδα, οίδημα του προσώπου	Σύνδρομο Stevens-Johnson*, πολύμορφο ερύθημα*, οσμή δέρματος μη φυσιολογική, περικογχικό οίδημα*, εστιασμένη κνίδωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία, μυϊκές δεσμιδώσεις, μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα	Διόγκωση άρθρωσης*, μυοσκελετική δυσκαμψία, λαγόνιο άλγος, μυϊκή κόπωση	Δυσφορία άκρου*	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη	Μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία	Υπεργλωραιμική οξέωση	

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα			
Αγγειακές διαταραχές			Υπόταση, ορθοστατική υπόταση, έξαψη, εξάψεις	Φαινόμενο Raynaud
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία, εξασθένιση, ευερεθιστότητα, διαταραχή του βαδίσματος, αίσθηση μη φυσιολογική, αίσθημα κακουχίας	Υπερθερμία, δίψα, γριπώδης συνδρομή*, νωθρότητα, περιφερική ψυχρότητα, αίσθηση μέθης, αίσθηση εκνευρισμού	Οίδημα προσώπου, ασβέστωση
Κοινωνικές περιστάσεις			Ανικανότητα μάθησης	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Αλλεργικό οίδημα*, οίδημα του επιπεφυκότα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Στυτική δυσλειτουργία, σεξουαλική δυσλειτουργία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	Βραδυφρενία, αϋπνία, διαταραχή γλωσσικής εκφράσεως, άγχος, συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός, επιθετικότητα, μεταβολή διάθεσης, διέγερση, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, καταθλιπτική διάθεση, οργή, μη	Ιδεασμός αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, ψευδαίσθηση, ψυχωσική διαταραχή, ακουστική ψευδαίσθηση, οπτική ψευδαίσθηση, απάθεια, απουσία αυθόρμητου λόγου, διαταραχή ύπνου, επίδραση στην ευστάθεια, γενετήσια ορμή μειωμένη,	Μανία, ανοργασμία, διαταραχή πανικού, διαταραχή στη γενετήσια διέγερση, αίσθημα απελπισίας*, ανώμαλος οργασμός, υπομανία, οργασμός μειωμένος

φυσιολογική συμπεριφορά	<p>           ανησυχία,            κλάμα,            δυσφημία,            ευφορική συναισθηματική διάθεση,            παράνοια,            εμμονή,            προσβολή πανικού,            εύκολο κλάμα,            διαταραχή διαβάσματος,            αρχική αϋπνία, επίπεδο συναίσθημα,            σκέψη μη φυσιολογική, απώλεια της γενετήσιας ορμής,            νωθρός, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, εύκολη διάσπαση προσοχής, πολύ πρωινή αφύπνιση, αντίδραση πανικού, εξηρμένη συναισθηματική διάθεση         </p>
-------------------------	---

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

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Σημεία και συμπτώματα

Έχει αναφερθεί υπερδοσολογία τοπιραμάτης. Τα σημεία και συμπτώματα περιλάμβαναν σπασμούς, νωθρότητα, διαταραχές του λόγου, θολή όραση, διπλωπία, επηρεασμένη διανοητική ικανότητα, λήθαργο, μη φυσιολογικό συντονισμό, καταπληξία, υπόταση, κοιλιακό πόνο, 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.

Υπερδοσολογία με τοπιραμάτη μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή μεταβολική οξέωση (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Θεραπεία

Στην οξεία υπερδοσολογία με τοπιραμάτη, εάν η πρόσληψη είναι πρόσφατη, το στομάχι θα πρέπει να κενωθεί αμέσως με πλύση στομάχου ή πρόκληση εμετού. Έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι ο ενεργοποιημένος άνθρακας απορροφά την τοπιραμάτη. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι κατάλληλα υποστηρικτική και ο ασθενής θα πρέπει να ενυδατώνεται καλά. Η αιμοκάθαρση έχει δείξει ότι είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος απομάκρυνσης της τοπιραμάτης από το σώμα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντιεπιληπτικά, παρασκευάσματα κατά της ημικρανίας, κωδικός ATC: N03AX11

Η τοπιραμάτη ταξινομείται ως σουλφαματο-μονοσακχαρίτης. Ο ακριβής μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο η τοπιραμάτη ασκεί τις αντιεπιληπτικές επιδράσεις και τις επιδράσεις της για την προφύλαξη από την ημικρανία δεν είναι γνωστός. Ηλεκτροφυσιολογικές και βιοχημικές μελέτες σε καλλιεργημένους νευρώνες έχουν εντοπίσει τρεις ιδιότητες που μπορεί να συμβάλλουν στην αντιεπιληπτική αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης.

Δυναμικά ενέργειας που προκλήθηκαν επανειλημμένα από εμμένουσα αποπόλωση των νευρώνων ανεστάλησαν από την τοπιραμάτη κατά χρονο-εξαρτώμενο τρόπο, δηλωτικό μιας εξαρτώμενης από την κατάσταση δράσης αποκλεισμού του διαύλου του νατρίου. Η τοπιραμάτη αύξησε τη συχνότητα στην οποία η  $\gamma$ -aminobutyrate (GABA) ενεργοποίησε τους υποδοχείς  $GABA_A$ , και βελτίωσε την ικανότητα των GABA να επάγουν ροή ιόντων του χλωρίου μέσα στους νευρώνες υποδηλώνοντας ότι η τοπιραμάτη ενισχύει τη δραστηριότητα αυτού του ανασταλτικού 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  $GABA_A$ .

Καθώς το αντιεπιληπτικό προφίλ της τοπιραμάτης διαφοροποιείται σημαντικά από αυτό των βενζοδιαζεπινών, μπορεί να ρυθμίζει έναν μη ευαίσθητο στις βενζοδιαζεπίνες υποτύπο του υποδοχέα  $GABA_A$ . Η τοπιραμάτη ανταγωνίστηκε την ικανότητα της καινάτης στην ενεργοποίηση του υποτύπου kainate/AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) του υποδοχέα του διεγερτικού αμινοξέος (γλουταμινικό), αλλά δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη δράση του N-methyl- D-aspartate (NMDA) στον NMDA υπότυπο υποδοχέα. Αυτές οι επιδράσεις της τοπιραμάτης εξαρτιόνταν από τη συγκέντρωση σε εύρος 1  $\mu$ M έως 200  $\mu$ M, με ελάχιστη παρατηρηθείσα δραστηριότητα στα 1 $\mu$ M έως 10 $\mu$ M.

Επιπρόσθετα, η τοπιραμάτη αναστέλλει μερικά ισοένζυμα της καρβονικής ανυδράσης. Αυτή η φαρμακολογική επίδραση είναι πολύ ασθενέστερη από αυτή της ακεταζολαμίδης, γνωστού αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης, και δεν φαίνεται να συνιστά σημαντικό κομμάτι της αντιεπιληπτικής δράσης της τοπιραμάτης.

Σε μελέτες σε ζώα, η τοπιραμάτη παρουσιάζει αντισπασμωδική δράση σε δοκιμασίες μεγίστης έκλυσης σπασμών με ηλεκτροσόκ σε αρουραίους και ποντικούς 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 είναι μόνο ασθενώς δραστική στην αναστολή κλονικών κρίσεων που προκαλούνται από τον ανταγωνιστή του υποδοχέα  $GABA_A$ , pentylenetetrazole.

Μελέτες σε ποντίκια που έλαβαν ταυτόχρονη χορήγηση τοπιραμάτης και καρβαμαζεπίνης ή φαινοβαρβιτάλης έδειξαν συνεργική αντιεπιληπτική δράση, ενώ ο συνδυασμός με φαινοτοΐνη έδειξε αθροιστική αντιεπιληπτική δράση. Σε καλά ελεγχόμενες μελέτες προσθήκης, δεν εμφανίστηκε συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της τοπιραμάτης στο πλάσμα και της κλινικής του αποτελεσματικότητας. Δεν έχουν εμφανιστεί ενδείξεις ανοχής στον άνθρωπο.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο και το σκληρό καψάκιο είναι βιοϊσοδύναμα σκευάσματα.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τοπιραμάτης συγκρινόμενο με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα δείχνει ένα μακρύ χρόνο ημιζωής στο πλάσμα, γραμμική φαρμακοκινητική, επικρατούσα νεφρική κάθαρση, απουσία από σημαντική πρωτεϊνική σύνδεση και έλλειψη από κλινικά σχετικούς ενεργούς μεταβολίτες.

Η τοπιραμάτη δεν είναι ισχυρός επαγωγέας μεταβολιζόμενων από φάρμακο ενζύμων, μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα και δεν είναι απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της τοπιραμάτης στο πλάσμα. Στις κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε σαφής συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της αποτελεσματικότητας ή των ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τοπιραμάτης είναι καλή και ταχεία. Μετά από του στόματος χορήγηση 100mg τοπιραμάτης σε υγιή άτομα, επιτεύχθηκε μέση ανώτερη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) 1,5μg/ml μέσα σε 2 έως 3 ώρες ( $T_{max}$ ).

Με βάση την ανάκτηση της ραδιενέργειας από τα ούρα, το μέσο ποσοστό απορρόφησης μιας δόσης από 100mg  $^{14}C$ - τοπιραμάτη ήταν τουλάχιστον 81%. Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα της τοπιραμάτης.

#### Κατανομή

Γενικά, το 13 έως 17% της τοπιραμάτης δεσμεύεται στην πρωτεΐνη του πλάσματος. Έχει παρατηρηθεί σημείο δέσμευσης μικρής ικανότητας για την τοπιραμάτη στα/πάνω στα ερυθροκύτταρα με κορεσμό πάνω από συγκεντρώσεις πλάσματος των 4μg/ml. Ο όγκος της κατανομής ποικίλε αντίστροφα με τη δόση. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής ήταν 0,80 έως 0,55l/kg για απλές δόσεις εύρους από 100 έως 1200mg. Εντοπίστηκε επίδραση του γένους στον όγκο κατανομής, με τις τιμές για τις γυναίκες να είναι περίπου 50% των αντίστοιχων για τους άνδρες. Αυτό αποδόθηκε στο μεγαλύτερο ποσοστό σωματικού λίπους στις γυναίκες ασθενείς και δεν έχει κλινικές συνέπειες.

#### Μεταβολισμός

Η τοπιραμάτη δεν μεταβολίζεται εκτενώς (~ 20%) σε υγιείς εθελοντές. Μεταβολίζεται σε ποσοστό μέχρι 50% σε ασθενείς στους οποίους συγχρησιμοποιείται αντιεπιληπτική θεραπεία με γνωστούς επαγωγείς ενζύμων, οι οποίοι εμπλέκονται στο μεταβολισμό των φαρμάκων. 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. Ο κάθε μεταβολίτης αναπαριστά λιγότερο από το 3% της συνολικής ραδιενέργειας που εκκρίνεται μετά από τη χορήγηση  $^{14}C$ - τοπιραμάτη. Εξετάστηκαν δύο μεταβολίτες, οι οποίοι διατήρησαν το μεγαλύτερο τμήμα της δομής της τοπιραμάτης, και βρέθηκε ότι έχουν μικρή ή καθόλου αντισπασμωδική δράση.

#### Απέκκριση

Στους ανθρώπους, η κύρια οδός απέκκρισης της αμετάβλητης τοπιραμάτης και των μεταβολιτών της είναι μέσω των νεφρών (τουλάχιστον 81% της δόσης). Το 66% περίπου μιας δόσης  $^{14}C$ - τοπιραμάτη εκκρίθηκε αμετάβλητο στα ούρα σε διάστημα τεσσάρων ημερών. Μετά από δοσολόγηση δις ημερησίως με 50mg και 100mg τοπιραμάτης, η μέση νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 18ml/min και 17ml/min, αντιστοίχως. Υπάρχουν ενδείξεις νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης της τοπιραμάτης. Αυτό υποστηρίχθηκε από μελέτες σε αρουραίους όπου η τοπιραμάτη συγχρηγήθηκε με προβενεσίδη και παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη νεφρική κάθαρση της τοπιραμάτης. Συνολικά, η κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 20 έως 30ml/min στους ανθρώπους μετά από χορήγηση από του στόματος.

Η τοπιραμάτη παρουσιάζει χαμηλή μεταβλητότητα στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μεταξύ των διαφόρων ατόμων, και έχει, επομένως, προβλέψιμη φαρμακοκινητική. Η φαρμακοκινητική της τοπιραμάτης είναι γραμμική με κάθαρση πλάσματος σταθερή και την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα να αυξάνει κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο σε ένα εύρος 100 έως 400mg απλής από του στόματος δόσης σε υγιείς εθελοντές. Οι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

είναι δυνατό να χρειαστούν 4 έως 8 ημέρες προκειμένου να φθάσουν σε επίπεδα σταθερής κατάστασης στο πλάσμα. Η μέση  $C_{max}$  μετά από πολλαπλές, δύο φορές την ημέρα, από του στόματος λαμβανόμενες δόσεις των 100mg σε υγιή άτομα ήταν 6,76μg/ml. Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων από 50 και 100mg τοπιραμάτης δύο φορές την ημέρα, η μέση ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα ήταν περίπου 21 ώρες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση δόσεων τοπιραμάτης, 100 έως 400mg δύο φορές την ημέρα, με φαινοτοΐνη ή καρβαμαζεπίνη δείχνει ανάλογες με τη δόση αυξήσεις στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της τοπιραμάτης.

Η κάθαρση της τοπιραμάτης από το πλάσμα και τους νεφρούς μειώνεται στους ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία ( $CL_{CR} \leq 60\text{ml/min}$ ), όπως επίσης μειώνεται η κάθαρση από το πλάσμα στους ασθενείς σε τελικό στάδιο νεφροπάθειας. Ως εκ τούτου, αναμένονται υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα τοπιραμάτης σε σταθεροποιημένη κατάσταση για μια συγκεκριμένη δόση σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η τοπιραμάτη απομακρύνεται αποτελεσματικά από το πλάσμα με αιμοκάθαρση.

Η κάθαρση της τοπιραμάτης στο πλάσμα μειώνεται στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή 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 επιπρόσθετη θεραπεία, είναι γραμμική, με κάθαρση ανεξάρτητη της δόσης και συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα, οι οποίες αυξάνονται κατ' αναλογία με τη δόση. Τα παιδιά, παρόλα αυτά, έχουν μία υψηλότερη κάθαρση και βραχύτερη ημιπερίοδο ζωής. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της τοπιραμάτης για την ίδια δόση σε mg/kg μπορεί να είναι χαμηλότερες στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Όπως και στους ενήλικες, η επαγωγή αντιεπιληπτικών φαρμάκων από ηπατικά ένζυμα ελαττώνει τις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μη κλινικές μελέτες γονιμότητας, παρά την τοξικότητα από τη μητέρα και τον πατέρα σε δόση τόσο χαμηλή όσο 8mg/kg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους με δόσεις έως και 100mg/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 500mg/kg/ημέρα 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 500mg/kg/ημέρα).

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

Οι τερατογενείς δράσεις που παρατηρήθηκαν στους αρουραίους και τα κουνέλια ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, οι οποίες δεν 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 100mg/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 300mg/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, κεντρολοβιάδης ηπατοκυτταρική υπερτροφία). Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις στην ανάπτυξη των μακρών 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 ζευγάρι 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**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### **Πυρήνας δισκίου**

Λακτόζη μονοϋδρική  
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου  
Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο Τύπος Α  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Μαγνήσιο στεατικό

#### **Επικάλυψη δισκίου**

Βασικό συμπολυμερές βουτυλομεθακρυλικού εστέρα  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Στεατικό οξύ  
Μαγνήσιο στεατικό  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο(E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλη από PVC/PCTFE/PVC και Αλουμίνιο/PVDC.

Τα δισκία διατίθενται σε κυψέλες με 10 και 60 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΖΑΚ Α.Ε.  
Ναούσης 31, Βοτανικός  
104 47 Αθήνα,  
τηλ.: 210-34 18 890, φαξ: 210-34 18 887

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

89039/28-12-2010

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

24-9-09

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

28-12-2010