

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topiramat Arena 25 mg comprimate filmate
Topiramat Arena 50 mg comprimate filmate
Topiramat Arena 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Topiramat Arena 25 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține topiramat 25 mg.
Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 0,4 mg/comprimat filmat și manitol 27,5 mg/comprimat filmat.

Topiramat Arena 50 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține topiramat 50 mg.
Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 0,4 mg/comprimat filmat și manitol 55,0 mg/comprimat filmat.

Topiramat Arena 100 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține topiramat 100 mg.
Excipienți cu efect cunoscut: galben amurg lac de aluminiu (E110) 0,05 mg/comprimat filmat și manitol 110,0 mg/comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate
Topiramat Arena 25 mg
Comprimate filmate rotunde, biconvexe de culoare albă.

Topiramat Arena 50 mg
Comprimate filmate rotunde, biconvexe de culoare galbenă.

Topiramat Arena 100 mg
Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare portocalie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Monoterapie la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, având convulsii parțiale, cu sau fără convulsii secundar generalizate și convulsii tonico-clonice primar generalizate.

Tratament adjuvant la copii cu vârsta de 2 ani și peste, adolescenți și adulți având convulsii inițial parțiale, cu sau fără generalizare secundară sau convulsii tonico-clonice primar generalizate și pentru tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

Topiramatul este indicat la adulți pentru prevenția cefaleei migrenoase după o evaluare atentă a posibilelor opțiuni de tratament alternativ. Topiramatul nu este destinat tratamentului în faza acută.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se recomandă ca tratamentul să fie început cu o doză mică și ulterior să se facă ajustarea dozei până la doza eficace. Doza și rata de ajustare a dozei trebuie să fie stabilite în funcție de răspunsul clinic.

Nu este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale topiramatului pentru optimizarea tratamentului cu Topiramat Arena. În rare cazuri, administrarea asociată de topiramat și fenitoină poate necesita ajustarea dozei de fenitoină pentru a obține un rezultat clinic optim. Adăugarea sau excluderea fenitoinii și carbamazepinei la/din tratamentul adjuvant cu Topiramat Arena poate necesita ajustarea dozei de Topiramat Arena.

La pacienții cu sau fără antecedente de convulsii sau epilepsie, medicamentele antiepileptice, inclusiv topiramatul, trebuie întrerupte treptat pentru a reduce la minimum potențialul de declanșare a crizelor sau creșterea frecvenței crizelor. În studiile clinice, dozele zilnice au fost reduse, la intervale săptămânale, cu câte 50-100 mg la adulții cu epilepsie și cu câte 25-50 mg la adulții tratați cu topiramat în doze de până la 100 mg/zi pentru prevenția migrenelor. În studiile clinice pediatrice, topiramatul a fost întrerupt treptat, în decursul unei perioade de 2-8 săptămâni.

Monoterapia în epilepsie

Generalități

Când MAE administrate în asociere sunt întrerupte pentru a se realiza monoterapia cu topiramat, atenția trebuie îndreptată asupra efectelor pe care această acțiune le-ar putea avea asupra controlului crizelor convulsive. Dacă nu este necesară din motive de siguranță o întrerupere bruscă a unui MAE administrat în asociere, se recomandă o întrerupere treptată, cu un coeficient de reducere de aproximativ o treime din doza de MAE administrată în asociere la fiecare 2 săptămâni.

Dacă administrarea medicamentelor ce acționează ca inductori enzimatici este întreruptă, concentrațiile plasmatice de topiramat vor crește. O scădere a dozei de Topiramat Arena (topiramat) poate fi necesară dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

Adulți

Doza și creșterea treptată a dozei trebuie stabilite în funcție de răspunsul clinic. Ajustarea dozei trebuie să înceapă cu administrarea a 25 mg seara timp de 1 săptămână. Dozajul trebuie apoi mărit la intervale de 1 sau 2 săptămâni prin creșteri de 25 sau 50 mg/zi, administrate în două prize separate. Dacă pacientul nu poate să tolereze schema de ajustare, se pot utiliza creșteri mai mici ale dozei sau se va mări intervalul între creșterile acesteia.

Doza țintă inițială recomandată pentru monoterapia cu topiramat la adulți este cuprinsă între 100 mg/zi și 200 mg/zi împărțite în 2 prize. Doza maximă zilnică recomandată este de 500 mg/zi, împărțită în 2 prize. Unii pacienți cu forme refractare de epilepsie au tolerat monoterapia cu topiramat în doze de 1000 mg/zi. Aceste recomandări de dozaj se aplică tuturor adulților, inclusiv vârstnicilor, în absența unei afecțiuni renale.

Copii și adolescenți (copii cu vârsta de peste 6 ani)

Doza și creșterea treptată a dozei trebuie stabilite în funcție de răspunsul clinic. Tratamentul copiilor cu vârsta de peste 6 ani trebuie să înceapă cu 0,5 până la 1 mg/kg, seara, pe parcursul primei săptămâni. Dozajul trebuie ulterior mărit la intervale de 1 sau 2 săptămâni prin creșteri cu 0,5 până la 1 mg/kg și zi, administrate în două prize separate. Dacă schema de ajustare a dozei nu este tolerată de copil, se pot utiliza creșteri mai mici ale dozei sau se va mări intervalul între creșterile acesteia.

Doza-țintă inițială recomandată pentru monoterapia cu topiramat la copiii cu vârsta de peste 6 ani este de la 100 mg/zi, în funcție de răspunsul clinic (adică în jur de 2,0 mg/kg și zi la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani).

Tratamentul adjuvant în epilepsie (convulsii parțiale cu sau fără generalizare secundară, convulsii tonico-clonice primar generalizate, sau convulsii asociate sindromului Lennox-Gastaut)

Adulți

Tratamentul trebuie început cu o doză de 25-50 mg, administrată seara, timp de o săptămână. S-a raportat utilizarea de doze inițiale mai mici, dar acest fapt nu a fost studiat în mod sistematic. Ulterior, la intervale de o săptămână sau la două săptămâni, doza trebuie crescută cu 25-50 mg/zi și administrată în două prize separate. La unii pacienți poate fi eficace o doză unică pe zi.

În studiile clinice, cea mai mică doză eficace utilizată ca tratament adjuvant, a fost stabilită la 200 mg. Doza zilnică obișnuită este de 200-400 mg, împărțită în două prize.

Aceste recomandări de dozaj se aplică tuturor adulților, inclusiv vârstnicilor, în absența unei afecțiuni renale existente (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza totală zilnică recomandată de Topiramat Arena (topiramat) ca tratament adjuvant este de aproximativ 5 până la 9 mg/kg și zi, împărțită în două prize. Ajustarea progresivă a dozei trebuie să înceapă de la o doză de 25 mg (sau mai puțin, pe baza unei variații de la 1 la 3 mg/kg și zi) administrată seara, în cursul primei săptămâni. Dozajul trebuie crescut ulterior la intervale de 1-2 săptămâni în trepte de la 1 la 3 mg/kg și zi (administrat în două doze separate), pentru a obține un răspuns clinic optim.

Doze zilnice de până la 30 mg/kg și zi au fost studiate și au fost în general bine tolerate.

Migrenă

Adulți

Doza totală zilnică recomandată de topiramat pentru prevenția cefaleei migrenoase este de 100 mg/zi administrată în două prize separate. Ajustarea dozei trebuie să înceapă cu doza de 25 mg, administrată seara, timp de o săptămână. Doza trebuie apoi mărită cu 25 mg/zi, la intervale de 1 săptămână. Dacă pacientul nu poate să tolereze schema de ajustare a dozei, se pot utiliza intervale mai lungi între modificările de doză.

Unii pacienți pot observa o ameliorare la o doză totală zilnică de 50 mg/zi. Pacienților li s-a administrat o doză totală zilnică de până la 200 mg/zi. Această doză poate fi utilă unor pacienți; cu toate acestea, se recomandă prudență din cauza unei incidențe crescute a reacțiilor adverse.

Copii și adolescenți

Topiramata Arena (topiramata) nu este recomandată pentru tratamentul sau prevenirea migrenelor la copii din cauza informațiilor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate.

Recomandări generale de dozaj pentru Topiramata Arena în cazul grupelor speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ($\text{CICR} \leq 70 \text{ ml/min}$) topiramata trebuie administrată cu precauție, deoarece clearance-ul plasmatic și renal sunt reduse. Subiecții cu insuficiență renală cunoscută au nevoie de o perioadă mai lungă pentru a ajunge la starea de echilibru pentru fiecare doză. Se recomandă utilizarea unor doze la jumătate din cele administrate în mod obișnuit la inițiere sau în tratamentul de întreținere (vezi pct. 5.2). În cazul pacienților cu insuficiență renală în stadiu terminal, deoarece topiramata este eliminată din plasmă prin hemodializă, în zilele cu ședințe de hemodializă este necesară administrarea unei doze suplimentare de Topiramata Arena egală cu aproximativ o jumătate din doza zilnică. Doza suplimentară trebuie administrată în două prize la începutul și la sfârșitul ședinței de hemodializă. Doza suplimentară poate să difere în funcție de caracteristicile echipamentului de dializă utilizat (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, topiramata trebuie administrată cu precauție, deoarece clearance-ul topiramatei este scăzut.

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei în cazul vârstnicilor dacă funcția renală nu este afectată.

Mod de administrare

Topiramata Arena este disponibilă sub formă de comprimate filmate, pentru administrare orală. Comprimatele filmate se recomandă să nu fie sfărâmate.

Topiramata Arena poate fi administrată fără să se țină cont de mese.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, menționați la pct. 6.1. Prevenția migrenei în sarcină și la femeile cu potențial fertil, dacă nu utilizează metode înalt eficiente de contracepție.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dacă din punct de vedere medical este necesară întreruperea rapidă a tratamentului cu topiramata, se recomandă o monitorizare adecvată (vezi pct. 4.2).

Ca și în cazul altor MAE, unii pacienți pot prezenta o creștere a frecvenței crizelor convulsive sau debutul unor noi tipuri de crize convulsive în timpul tratamentului cu topiramata. Aceste fenomene pot fi consecința unui supradozaj, unei scăderi a concentrațiilor plasmatice ale MAE utilizate în asociere, evoluției bolii sau unui efect paradoxal.

Hidratarea adecvată pe parcursul utilizării de topiramata este foarte importantă. Hidratarea poate reduce riscul de nefrolitiază (vezi mai jos). Hidratarea adecvată înainte și în timpul activităților cum ar fi exercițiile fizice sau expunerea la temperaturi ridicate poate reduce riscul apariției reacțiilor adverse legate de căldură (vezi pct. 4.8).

Oligohidroza

Oligohidroza (scăderea sudorației) a fost raportată în asociere cu utilizarea de topiramat. Scăderea sudorației și hipertermia (creșterea temperaturii corporale) pot să apară în special la copii de vârstă mică expuși la o temperatură ambientală ridicată.

Modificări ale dispoziției/depresie

În timpul tratamentului cu topiramat a fost observată o incidență crescută a modificărilor de dispoziție și a depresiei.

Suicid/ideație suicidară

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat MAE, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideației suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca topiramatul să prezinte un risc crescut de apariție a ideației suicidare și comportamentului suicidar.

În studiile clinice dublu orb, evenimentele legate de suicid (ELS) (ideație suicidară, tentativă de suicid și suicid) s-au produs cu o frecvență de 0,5% în cazul pacienților tratați cu topiramat (46 din 8652 de pacienți tratați) și cu o incidență de aproape 3 ori mai mare față de cei la care s-a administrat placebo (0,2%; 8 din 4045 de pacienți).

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar.

Nefrolitiază

Unii pacienți, mai ales cei cu predispoziție la nefrolitiază, pot prezenta un risc crescut pentru formarea de calculi renali și alte semne și simptome asociate cum ar fi colici renale, durere renală sau durere în flanc. Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formare anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hipercalciurie. Niciunul dintre acești factori de risc nu pot anticipa cu adevărat formarea de calculi în timpul tratamentului cu topiramat. În plus, pacienții care utilizează alte medicamente asociate cu apariția nefrolitiază pot prezenta un risc crescut.

Funcție renală redusă

La pacienții cu insuficiență renală ($Cl_{Cr} < 70 \text{ ml/min}$), topiramatul trebuie administrat cu precauție, deoarece clearance-ul plasmatic și renal al topiramatului este redus. Pentru recomandări specifice de dozaj la pacienții cu funcție renală redusă, a se vedea pct 4.2.

Funcție hepatică redusă

La pacienții cu insuficiență hepatică, topiramatul trebuie administrat cu precauție, deoarece clearanceul topiramatului poate fi redus.

Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Un sindrom ce constă din miopie acută asociată cu glaucom secundar cu unghi închis a fost raportat la pacienții care au urmat tratament cu topiramat. Simptomele includ scădere a acuității vizuale cu debut brusc și/sau durere oculară. La examenul oftalmologic se pot identifica miopie, îngustare a camerei anterioare, hiperemie oculară (ochi înroșiți) și creștere a presiunii intraoculare. Midriaza poate fi prezentă sau nu. Acest sindrom poate fi asociat cu revărsat supraciliar având ca rezultat deplasarea anterioară a cristalinului și a

irisului, cu glaucom secundar cu unghi închis. Simptomele apar de obicei în termen de o lună de la începerea tratamentului cu topiramat. Spre deosebire de glaucomul primar cu unghi îngust, care este rar la persoanele sub 40 de ani, glaucomul secundar cu unghi închis asociat tratamentului cu topiramat a fost raportat la copii și adolescenți, precum și la adulți. Tratamentul include încetarea administrării topiramatului, cât mai rapid posibil după opinia medicului curant, precum și măsuri adecvate pentru reducerea presiunii intraoculare. Aceste măsuri au în general ca rezultat scăderea presiunii intraoculare.

Presiunea intraoculară crescută indiferent de etiologia acesteia, dacă este netratată, poate lăsa sechele grave, inclusiv pierderea permanentă a vederii.

Trebuie să se stabilească dacă pacienții cu istoric de afecțiuni oculare trebuie tratați cu topiramat.

Defecte de câmp vizual

Defecte de câmp vizual au fost raportate la pacienții tratați cu topiramat independent de presiunea intraoculară crescută. În studiile clinice, cele mai multe dintre aceste evenimente au fost reversibile după întreruperea tratamentului cu topiramat. Dacă apar defecte de câmp vizual în orice moment în timpul tratamentului cu topiramat, trebuie luată în considerare la întreruperea tratamentului.

Acidoză metabolică

Acidoza metabolică hipercloremică, cu hiatus anionic (adică scăderea concentrațiilor bicarbonatului seric sub limitele normale în absența alcalozei respiratorii) este asociată tratamentului cu topiramat. Această scădere a concentrațiilor serice ale bicarbonatului este determinată de efectul inhibitor al topiramatului asupra anhidrazei carbonice renale. În general, scăderea concentrațiilor serice ale bicarbonatului se produce la începutul tratamentului, deși poate apărea în orice moment pe parcursul tratamentului. Aceste scăderi sunt de obicei ușoare până la moderate (scădere medie de 4 mmol/l la doze de 100 mg/zi sau mai mult la adulți și de aproximativ 6 mg/kg și zi la copii și adolescenți). Rareori, pacienții au avut de suferit în urma scăderii la valori sub 10 mmol/l. Afecțiunile sau tratamentele care predispun la acidoză (cum sunt insuficiență renală, tulburări respiratorii severe, status epilepticus, diaree, intervenții chirurgicale, dietă cetogenă sau anumite medicamente) pot suplimenta efectul de scădere a concentrațiilor serice ale bicarbonatului pe care îl are topiramatul.

Acidoza metabolică cronică mărește riscul de formare a calculilor renali și potențial poate duce la osteopenie.

Acidoza metabolică cronică la copii și adolescenți poate reduce ritmul de creștere. Efectul topiramatului asupra sechelelor sistemului osos nu a fost investigat sistematic la copii și adolescenți sau la adulți.

În cursul tratamentului cu topiramat, în funcție de afecțiunile existente, se recomandă o investigație corespunzătoare, inclusiv a concentrațiilor serice ale bicarbonatului. Dacă apar semne sau simptome (de exemplu, respirație profundă de tip Kussmaul, dispnee, anorexie, greață, vărsături, oboseală excesivă, tahicardie sau aritmii) care indică acidoză metabolică, se recomandă măsurarea concentrației de bicarbonat seric. Dacă acidoza metabolică apare și persistă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu topiramat (prin diminuarea treptată a dozei).

Topiramatul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni sau tratamente care reprezintă un factor de risc pentru apariția acidozei metabolice.

Deteriorarea funcției cognitive

Deteriorarea cognitivă în epilepsie este multifactorială și se poate datora etiologiei subiacente, epilepsiei sau tratamentului cu anti-epileptice. În literatura de specialitate există rapoarte de deteriorare a funcției cognitive la adulți care urmează tratament cu topiramat ce a necesitat reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, studiile privind rezultatele cognitive la copiii tratați cu topiramat sunt insuficiente și efectul său în această privință trebuie încă elucidat.

Suplimente nutriționale

Pe perioada tratamentului cu topiramat unii pacienți pot să piardă din greutate. Se recomandă monitorizarea pacienților tratați cu topiramat pentru a observa scăderile în greutate.

Dacă pacientul pierde din greutate în timpul tratamentului cu topiramat se poate recomanda utilizarea unui supliment dietetic sau creșterea aportului de alimente.

Intoleranța la lactoză

Topiramat Arena 25 mg și 50 mg conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Topiramat Arena conține manitol. Acesta poate avea efect laxativ ușor.

Topiramat Arena 100 mg conține galben amurg lac de aluminiu (E110). Acesta poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele topiramatului asupra altor medicamente antiepileptice

Adăugarea de topiramat la alte MAE (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, primidonă) nu are niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale acestora, la starea de echilibru, cu excepția unor cazuri izolate, când adăugarea de topiramat la fenitoină poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii. Acest lucru este posibil din cauza inhibării unei izoforme polimorfe a unei enzime specifice (CYP2C19). În consecință, la orice pacient tratat cu fenitoină și care prezintă semne sau simptome clinice de toxicitate, concentrațiile plasmatice de fenitoină trebuie să fie monitorizate.

Un studiu de interacțiune farmacocinetică efectuat la pacienții cu epilepsie a indicat faptul că administrarea concomitentă de topiramat cu lamotrigină nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale lamotriginei la starea de echilibru, la doze de topiramat de 100 până la 400 mg/zi. În plus, nu a existat nicio schimbare în concentrațiile plasmatice ale topiramatului la starea de echilibru, în timpul administrării sau după întreruperea tratamentului cu lamotrigină (doză medie de 327 mg/zi).

Topiramatul inhibă enzima CYP 2C19 și poate interfera cu alte substanțe metabolizate pe calea acestei enzime (de exemplu diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).

Efectele altor medicamente antiepileptice asupra topiramatului

Fenitoina și carbamazepina scad valorile concentrației plasmatice a topiramatului. Introducerea sau întreruperea administrării de fenitoină sau carbamazepină în paralel cu tratamentul cu topiramat poate necesita o ajustare a dozei acestuia din urmă. Acest lucru trebuie să se facă prin ajustarea dozei până la obținerea efectului clinic. Introducerea sau întreruperea utilizării acidului valproic nu produce schimbări clinice semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale topiramatului și, astfel, nu justifică ajustarea dozei de topiramat. Rezultatele acestor interacțiuni sunt rezumate mai jos:

<i>MAE administrat concomitent</i>	<i>Concentrația MAE</i>	<i>Concentrația de Topiramat</i>
Fenitoină	**	↓
	↔	
Carbamazepină (CBZ)	↔	↓
Acid valproic	↔	↔
Lamotrigină	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidonă	↔	NS

↔ = Fără efect asupra concentrației plasmatice (modificare ≤ 15%)

** = Concentrațiile plasmatice cresc la anumiți pacienți

↓ = Concentrațiile plasmatice scad
NS = Nu este studiat
MAE = medicament antiepileptic

Alte interacțiuni medicamentoase

Digoxină

Într-un studiu clinic cu doză unică, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a digoxinei (ASC) a scăzut cu 12% din cauza administrării concomitente de Topiramat. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost stabilită. Când Topiramat este introdus sau întrerupt la pacienții ce urmează un tratament cu digoxină, o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării de rutină a concentrației serice a digoxinei.

Deprimante ale activității sistemului nervos central

Administrarea concomitentă de Topiramat și alcool etilic sau alte medicamente deprimante ale activității SNC nu a fost evaluată în studii clinice. Se recomandă ca Topiramat să nu fie utilizat împreună cu alcool etilic sau alte medicamente deprimante ale *sistemului nervos central*.

Sunătoare (Hypericum perforatum)

Un risc de concentrații serice scăzute, având ca rezultat o pierdere a eficacității, poate fi observat în cazul administrării concomitente de topiramat și sunătoare. Nu s-au efectuat studii clinice care să evalueze această potențială interacțiune.

Contraceptive orale

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unui medicament contraceptiv oral combinat ce conține noretindronă (NET) 1 mg plus etinilestradiol (EE) 35 μg concomitent cu Topiramat, în doze de 50 până la 200 mg/zi, în absența altor medicamente, nu a fost asociată cu modificări statistic semnificative ale expunerii medii (ASC) pentru oricare dintre componentele contraceptivului oral. Într-un alt studiu, expunerea la EE a scăzut statistic semnificativ la doze de 200, 400 și 800 mg/zi (18%, 21%, respectiv 30%) când topiramatul a fost administrat ca tratament adjuvant la pacienții epileptici tratați cu acid valproic. În ambele studii, Topiramat (de la 50- 200 mg/zi la voluntari sănătoși și 200-800 mg/zi la pacienți epileptici) nu a afectat în mod semnificativ expunerea la NET. Deși a existat o scădere dependentă de doză a expunerii la EE pentru dozele cuprinse între 200 și 800 mg/zi (la pacienții epileptici), nu a existat nicio modificare semnificativă dependentă de doză a expunerii la EE pentru dozele cuprinse între 50 și 200 mg/zi (la voluntari sănătoși). Semnificația clinică a modificărilor observate nu este cunoscută. Posibilitatea scăderii eficacității contraceptive și a creșterii frecvenței sângerărilor neregulate trebuie luată în considerare la pacientele care utilizează medicamente contraceptive orale combinate împreună cu Topiramat. Pacientele care utilizează contraceptive ce conțin estrogen trebuie să semnaleze orice schimbare ce apare în cursul menstruației. Eficacitatea contraceptivă poate fi scăzută chiar și în absența sângerărilor neregulate.

Litiu

La voluntarii sănătoși, a fost observată o reducere (18% pentru ASC) a expunerii sistemice la litiu în timpul administrării concomitente cu topiramat 200 mg/zi. La pacienții cu tulburare bipolară, farmacocinetica litiului nu a fost afectată în timpul tratamentului cu topiramat în doze de 200 mg/zi; cu toate acestea, s-a observat o creștere a expunerii sistemice (26% pentru ASC) după administrarea de topiramat în doze de până la 600 mg/zi. Concentrațiile de litiu trebuie monitorizate când se administrează concomitent cu topiramat.

Risperidonă

Studiile de interacțiune medicamentoasă desfășurate în condiții de doză unică la voluntari sănătoși sau în condiții de doze repetate la pacienți cu tulburare bipolară au furnizat rezultate similare. Când se administrează concomitent cu topiramat în doze crescânde de 100, 250 și 400 mg/zi s-a observat o reducere a concentrației risperidonei (administrată în doze de 1 la 6 mg/zi) în expunerea sistemică (16% și 33% pentru ASC la starea de echilibru, la doze de 250, respectiv 400 mg/zi). Totuși, diferențele ASC pentru fracțiunea totală activă între tratamentul numai cu risperidonă și tratamentul concomitent cu topiramat nu au fost

semnificative din punct de vedere statistic. Au fost observate modificări minime în farmacocinetica fracțiunii totale active (risperidonă plus 9-hidroxisperidonă) și nu au fost observate modificări pentru 9-hidroxisperidonă. Nu au existat modificări semnificative în expunerea sistemică la fracțiunea totală activă de risperidonă sau la topiramatul. A fost observată o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (90%, respectiv 54%) când topiramatul a fost adăugat tratamentului cu risperidonă (1-6 mg/zi) deja instituit, decât anterior introducerii topiramatului (250- 400 mg/zi). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate când topiramatul a fost adăugat tratamentului cu risperidonă au fost: somnolență (27% și 12%), parestezii (22% și 0%) și greață (18% respectiv, 9%).

Hidroclorotiazidă (HCTZ)

Un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la voluntari sănătoși a evaluat farmacocinetica la starea de echilibru a HCTZ (25 mg la fiecare 24 ore) și a topiramatului (96 mg la 12h) administrate pe rând și concomitent. Rezultatele acestui studiu indică faptul că C_{max} de topiramat a crescut cu 27% și ASC a crescut cu 29% când HCTZ a fost adăugată la topiramat. Semnificația clinică a acestei modificări este necunoscută. Adăugarea de HCTZ la tratamentul cu topiramat poate necesita o ajustare a dozei de topiramat. Farmacocinetica HCTZ la starea de echilibru nu a fost semnificativ influențată de administrarea concomitentă de topiramat. Rezultatele de laborator au indicat scăderi ale concentrațiilor potasiului seric după administrarea de topiramat sau HCTZ, scăderi care au fost mai mari la administrarea concomitentă de HCTZ și topiramat.

Metformină

Un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la voluntari sănătoși a evaluat farmacocinetica metforminei și a topiramatului la starea de echilibru când metformina a fost administrată singură și când metformina și topiramatul au fost administrate simultan. Rezultatele acestui studiu au indicat faptul că C_{max} medie și ASC_{0-12h} medie a metforminei au crescut cu 18% respectiv, cu 25%, în timp ce CL/F mediu a scăzut cu 20% când metformina a fost administrată concomitent cu topiramat. Topiramatul nu a afectat t_{max} al metforminei. Semnificația clinică a efectului topiramatului asupra farmacocineticii metforminei este neclară. Clearance-ul plasmatic al topiramatului administrat oral pare să se reducă atunci când se administrează împreună cu metformina. Gradul de modificare al clearance-ului este necunoscut. Semnificația clinică a efectului metforminei asupra farmacocineticii topiramatului este neclară.

Când Topiramat este adăugat sau întrerupt la pacienții ce sunt în tratament cu metformină, atenția trebuie îndreptată către monitorizarea de rutină pentru a ține sub control evoluția bolii diabetice.

Pioglitazonă

Un studiu de interacțiune medicamentoasă efectuat la voluntari sănătoși a evaluat farmacocinetica la starea de echilibru a medicamentelor topiramat și pioglitazonă administrate separat și concomitent. A fost observată o scădere cu 15% a ASC_{τ,ss} a pioglitazonei fără modificarea C_{max,ss}. Această constatare nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. În plus, a fost observată o scădere cu 13% și 16% a C_{max,ss} respectiv, ASC_{τ,ss} a hidroximetabolitului activ, precum și o scădere cu 60% a C_{max,ss} și ASC_{τ,ss} a cetometabolitului activ. Semnificația clinică a acestor constatări nu este cunoscută. Când Topiramat este adăugat la tratamentul cu pioglitazonă sau pioglitazona este adăugată la tratamentul cu Topiramat, atenția trebuie îndreptată către monitorizarea de rutină a pacienților pentru a ține sub control evoluția bolii diabetice.

Gliburidă

Un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 a evaluat farmacocinetica gliburidei la starea de echilibru (5 mg/zi) administrată separat și concomitent cu topiramat (150 mg/zi). S-a produs o reducere cu 25% în ASC₂₄ a gliburidei în timpul administrării cu topiramat. Expunerea sistemică la metaboliții activi, 4-trans-hidroxi-gliburidă (M1) și 3-cis-hidroxi- 10 gliburidă (M2), a fost de asemenea redusă cu 13%, respectiv 15%. Farmacocinetica topiramatului la starea de echilibru nu a fost afectată prin administrarea concomitentă de gliburidă.

Când topiramatul se adaugă la tratamentul cu gliburidă sau gliburida se adaugă la tratamentul cu topiramat, atenția trebuie îndreptată către monitorizarea de rutină a pacienților pentru a ține sub control evoluția bolii diabetice.

Alte forme de interacțiune

Medicamente care predispun la nefrolitiază

Topiramat, când este folosit concomitent cu alte medicamente care predispun la nefrolitiază, poate crește riscul de nefrolitiază. În timpul utilizării Topiramat, astfel de medicamente trebuie evitate deoarece pot crea un mediu fiziologic favorabil apariției calculilor renali.

Acid valproic

Administrarea concomitentă de topiramat și acid valproic a fost asociată cu hiperamonemie cu sau fără encefalopatie la pacienții care au tolerat fiecare medicament administrat separat. În majoritatea cazurilor, simptomele și semnele s-au atenuat odată cu întreruperea oricărui dintre medicamente. Această reacție adversă nu este determinată de o interacțiune farmacocinetică. Asocierea hiperamonemiei cu monoterapia cu topiramat sau cu tratamentul concomitent cu alte MAE nu a fost stabilită. Hipotermia, definită ca o scădere neintenționată a temperaturii centrale corporale la $<35^{\circ}\text{C}$, a fost observată în timpul administrării topiramatului în asociere cu acidul valproic (AV), în condițiile prezenței sau absenței hiperamonemiei. Acest eveniment advers poate fi raportat la pacienții care utilizează topiramat în asociere cu valproat, după începerea tratamentului cu topiramat sau după creșterea dozei zilnice de topiramat.

Studii suplimentare de interacțiune farmacocinetică medicamentoasă

S-au efectuat studii clinice pentru a evalua potențialul de interacțiune farmacocinetică între topiramat și alte medicamente. Modificările C_{\max} sau ASC ca rezultat al interacțiunilor sunt rezumate mai jos. A doua coloană (concentrația medicamentului administrat concomitent) descrie evoluția concentrației medicamentului administrat concomitent, care figurează în prima coloană, când se adaugă topiramat. A treia coloană (concentrația de topiramat) descrie modul în care administrarea concomitentă a unui medicament ce figurează în prima coloană modifică concentrația de topiramat.

Rezumatul rezultatelor din studiile clinice suplimentare de interacțiune farmacocinetică a medicamentului

Medicament administrat concomitent	Concentrația^a medicamentului administrat concomitent	Concentrația^a de topiramat
Amitriptilină	↔ creștere cu 20% a C_{\max} și ASC pentru metabolitul nortriptilină	NS
Dihidroergotamină (administrare orală și subcutanată)	↔	↔
Haloperidol	↔ creștere cu 31% a ASC pentru metabolitul redus	NS
Propranolol	↔ creștere cu 17% a C_{\max} pentru 4-OH propranolol (TPM 50 mg q12h)	creștere cu 9% și 16% a C_{\max} , creștere cu 9%-17% a ASC (40 și 80 mg propranolol o dată la 12h respectiv)
Sumatriptan (administrare orală și subcutanată)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	↔ scădere cu 25% a ASC pentru diltiazem și cu 18% pentru DEA, și ↔ pentru DEM*	↔ creștere cu 20% a ASC
Venlafaxină	↔	↔
Flunarizină	↔ creștere cu 16% a ASC (TPM 50 mg o dată la 12h) ^b	↔

^avalorile % reprezintă modificările valorilor medii ale C_{\max} sau ASC față de tratamentul în monoterapie

↔ = Niciun efect asupra C_{max} și ASC (modificare $\leq 15\%$) a compusului de bază

NS = Nu este studiat

*DEA = des acetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem

^bASC pentru flunarizină a crescut cu 14% la subiecții tratați doar cu flunarizină. O creștere a expunerii poate fi atribuită acumulării până la atingerea stării de echilibru.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul legat de epilepsie și medicamente antiepileptice, în general

Femeilor care sunt de vârstă fertilă trebuie să li se ofere consiliere de specialitate. Nevoia de tratament cu MAE trebuie revizuită în cazul în care o femeie intenționează să rămână gravidă. La femeile tratate pentru epilepsie, trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului cu MAE, deoarece aceasta poate duce la convulsii revoluționare care ar putea avea consecințe grave pentru femeie și pentru făt. Monoterapia ar trebui să fie de preferat ori de câte ori este posibil, deoarece terapia cu mai multe antiepileptice ar putea fi asociate cu un risc mai mare de malformații congenitale față de monoterapie, în funcție de antiepilepticele asociate.

Risc legat de topiramat

Studiile efectuate la șoareci, șobolani și iepuri au demonstrat efecte teratogene ale topiramatului (vezi pct. 5.3). La șobolani, topiramatul traversează bariera placentară.

Datele clinice din registrele de sarcină indică faptul că copiii expuși monoterapiei cu topiramat au demonstrat:

- O creștere a incidenței malformațiilor congenitale majore (în special cheiloschizis/palatoschizis, hipospadias și anomalii ce implică diverse sisteme ale corpului) la expunerea în timpul primului trimestru de sarcină. Datele registrului de sarcini din America de Nord pentru monoterapia cu topiramat au demonstrat o creștere de 3 ori a incidenței malformațiilor congenitale majore, comparativ cu incidența raportată la grupul de referință, care nu a fost tratat cu MAE. În plus, datele din alte studii indică posibilitatea existenței unui risc crescut de apariție a efectelor teratogene asociate cu utilizarea MAE în terapie de asociere, comparativ cu administrarea lor în monoterapie.
- De altfel, prevalența greutății mici la naștere (< 2500 grame) a fost mai mare comparativ cu grupul de referință.
- O prevalență crescută pentru vârsta gestațională mică (SGA; definește greutatea la naștere sub a 10-a percentilă corectată pentru vârsta gestațională, diferențiați pe sexe). Consecințele pe termen lung ale rezultatelor SGA-ului nu pot fi determinate.

Se recomandă ca femeile cu potențial fertil să utilizeze măsuri contraceptive adecvate și foarte sigure și să ia în considerare opțiunile terapeutice alternative.

Indicația epilepsie

Se recomandă să se ia în considerare opțiuni terapeutice alternative la femeile aflate la vârsta fertilă. Dacă topiramat este utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă, se recomandă să fie utilizate metode adecvate contraceptive foarte eficiente (vezi pct 4.5), și că femeia este pe deplin informată cu privire la riscurile cunoscute ale epilepsiei necontrolate asupra sarcinii și riscurile potențiale ale medicamentelor asupra fătului. Dacă o femeie plănuiește o sarcină, o vizită preconceptional este recomandat pentru a reevalua tratamentul, și să ia în considerare alte opțiuni terapeutice. În cazul administrării în timpul primului trimestru, ar trebui să fie efectuată o monitorizare atentă prenatal.

Indicația prevenția migrenei

Topiramatul este contraindicat în sarcină și la femeile de vârstă fertilă, dacă nu se utilizează o metodă adecvată și foarte sigură de contracepție (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Alăptare

Studiile efectuate la animale au dovedit că topiramatul se elimină în laptele matern. Eliminarea topiramatului în laptele uman nu a fost evaluată în studii controlate. Observații limitate la pacienți sugerează o eliminare în proporție mare a topiramatului în laptele matern. Deoarece multe medicamente sunt eliminate în laptele matern, trebuie să se decidă dacă se întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu topiramat, luând în considerare importanța medicamentului pentru mamă (vezi punctul 4.4).

Fertilitate

Studiile la animale nu dovedit efecte a topiramatului asupra fertilității (vezi pct 5.3). Efectul topiramatului asupra fertilității nu a fost stabilită la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Topiramat Arena are influență minimă sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Topiramatul acționează asupra sistemului nervos central și poate produce somnolență, amețeli sau alte simptome asemănătoare. Poate, de asemenea, produce perturbări vizuale și/sau vedere încețoșată. Aceste reacții adverse pot fi potențial periculoase pentru pacienții care conduc un vehicul sau folosesc utilaje, mai ales până la stabilirea sensibilității individuale a pacientului la medicament.

4.8 Reacții adverse

Siguranța administrării topiramatului a fost evaluată din baza de date a unor studii clinice care au inclus 4111 pacienți (3182 în tratament cu topiramat și 929 cu placebo), care au participat în 20 de studii clinice dublu-orb și respectiv 2847 pacienți care au participat în 34 de studii clinice deschise, cu topiramat utilizat ca tratament adjuvant pentru convulsii tonico-clonice primar generalizate, convulsii parțiale, convulsii asociate sindromului Lennox-Gastaut, monoterapie în tratamentul epilepsiei nou diagnosticate sau de dată recentă sau în prevenția migrenei. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate ca severitate. Reacțiile adverse identificate în studiile clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață (după cum e indicat de “*”) sunt enumerate mai jos, după incidența lor în studiile clinice. Frecvențele atribuite sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$
Cu frecvență necunoscută	care nu pot fi estimate din datele disponibile

Cele mai frecvente reacții adverse (cele cu incidență >5% și mai frecvente decât cele observate cu placebo, la cel puțin o indicație în studiile clinice controlate, dublu-orb, cu topiramat) includ: anorexie, scădere a apetitului alimentar, bradifrenie, depresie, tulburări de vorbire expresivă, insomnie, coordonare anormală, tulburări de atenție, amețeli, disartrie, disgeuzie, hipoestezie, letargie, afectare a memoriei, nistagmus, parestezie, somnolență, tremor, diplopie, vedere încețoșată, diaree, greață, fatigabilitate, iritabilitate și scădere în greutate.

Tabelul 1: Reacții adverse la Topiramat

Infecții și infestări Foarte frecvente	Rinofaringită*
Tulburări hematologice și limfatice Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Anemie Leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie, eozinofolie Netropenie*
Tulburări ale sistemului imunitar Frecvente Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilitate Edem alergic*
Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente	Anorexie, scădere a apetitului alimentar

Mai puțin frecvente	Acidoză metabolică, hipopotasemie, creștere a apetitului alimentar, polidipsie
Rare	Acidoză hipercloremică
Tulburări psihice	
Foarte frecvente	Depresie
Frecvente	Bradifrenie, insomnie, dificultăți în exprimarea verbală, anxietate, stare confuzională, dezorientare, agresivitate, tulburări ale dispoziției, agitație, schimbări de dispoziție, depresie, furie, comportament anormal
Mai puțin frecvente	Ideație suicidară, tentativă de suicid, halucinații, tulburări psihotice, halucinații auditive, halucinații vizuale, apatie, absență a vorbirii spontane, tulburări de somn, labilitate afectivă, scădere a libidoului, neliniște, plâns, disfemie, stare euforică, paranoia, perseverență, atac de panică, plâns excesiv, tulburări de citire, dificultate de adormire, aplatizare emoțională, anomalii ale procesului de gândire, pierdere a libidoului, apatie, insomnie de noapte, distractibilitate, insomnie de trezire, reacție de panică, euforie
Rare	Manie, panică, senzație de disperare*, hipomanie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Parestezie, somnolență, amețeală
Frecvente	Tulburare de atenție, subminare a memoriei, amnezie, tulburări cognitive, subminare mentală, subminare a abilităților psihomotorii, convulsii, coordonare anormală, tremor, letargie, hipoestezie, nistagmus, disgeuzie, tulburări de echilibru, dizartrie, tremor intențional, sedare
Mai puțin frecvente	Nivel scăzut al stării de conștiență, convulsii grand mal, îngustare a câmpului vizual, convulsii parțiale complexe, tulburări de vorbire, hiperactivitate psihomotorie, sincopă, tulburări senzoriale, ptialism, hipersomnie, afazie, vorbire repetitivă, hipokinezie, diskinezie, dezechilibru postural, scădere a calității somnului, senzație de arsură, pierderi senzoriale, parosmie, sindrom cerebelos, disestezie, hipogeuzie, stupoare, dispraxie, aură, ageuzie, disgrafie, disfagie, neuropatie periferică, presincopă, distonie, formicație
Rare	Apraxie, tulburări ale ritmului circadian de somn, hiperestezie, hiposmie, anosmie, tremor esențial, akinezie, lipsa răspunsului la stimuli
Tulburări oculare	
Frecvente	Vedere încețoșată, diplopie, tulburări de vedere
Mai puțin frecvente	Reducere a acuității vizuale, scotom, miopie*, senzații anormale în ochi*, xeroftalmie, fotofobie, blefarospasm, hiperlacrimație, fotopsie, midriază, presbiopie
Rare	Cecitate unilaterală, cecitate tranzitorie, glaucom, tulburări de acomodare, tulburare a percepției vizuale în profunzime, scotom scintilant, edem al pleoapelor* nictalopie, ambliopie
Cu frecvență necunoscută	Glaucom cu unghi închis*, maculopatie*,

	tulburări de mișcare a ochilor*, edem conjunctival*
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente Mai puțin frecvente	Vertij, tinitus, otalgie Surditate, surditate unilaterală, surditate neurosenzorială, disconfort auricular, deficiență de auz
Tulburări cardiace Mai puțin frecvente	Bradicardie, bradicardie sinusală, palpitații
Tulburări vasculare Mai puțin frecvente Rare	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială, bufeuri Fenomen Raynaud
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente Mai puțin frecvente	Dispnee, epistaxis, congestie nazală, rinoree tuse* Dispnee de efort, hipersecreție sinusală paranasală, disfonie
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Frecvente Rare Mai puțin frecvente	Greață, diaree Vărsături, constipație, dureri în etajul abdominal superior, dispepsie, dureri abdominale, uscăciunea gurii, disconfort la nivelul stomacului, parestezie orală, gastrită, disconfort abdominal Pancreatită, flatulență, boală de reflux gastroesofagian, durere în etajul abdominal inferior, hipoestezie orală, sângerare gingivală, distensie abdominală, disconfort epigastric, sensibilitate abdominală, hipersecreție salivară, durere orală, halenă, glosodinie
Tulburări hepatobiliare Rare	Hepatită, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Mai puțin frecvente Rare Cu frecvență necunoscută	Alopecie, erupție cutanată tranzitorie, prurit Anhidroză, hipoestezie facială, urticarie, eritem, prurit generalizat, erupții cutanate tranzitorii maculare, modificare a culorii tegumentelor, dermatită alergică, umflare a feței Sindrom StevensJohnson*, eritem polimorf*, miros anormal al pielii, edem periorbital*, urticarie localizată Necroliză epidermică toxică*
Tulburări muculoscheletice și ale țesutului conjunctiv Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Artralgiile, spasme musculare, mialgiile, crampe musculare, slăbiciune musculară, dureri toracice musculoscheletice Edem articular*, rigiditate musculoscheletică, durere în flancuri, fatigabilitate musculară Sensație de disconfort la nivelul membrelor*
Tulburări renale și ale căilor renale Frecvente Mai puțin frecvente Rare	Nefrolitiază, polakiurie, disurie Calcul urinar, incontinență urinară, hematurie, incontinență, micțiune imperioasă, colici renale, durere renală Calcul ureteral, acidoză tubulară renală*
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	

Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă, disfuncție sexuală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate
Frecvente	Pirexie, astenie, iritabilitate, tulburări de mers, senzație anormală, stare generală de rău
Mai puțin frecvente	Hipertermie, sete, simptome asemănătoare gripei*, lentoare, extremități reci, senzație de ebrietate, senzație de nervozitate
Rare	Edem facial, calcinoză
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Pierdere în greutate
Frecvente	Creștere în greutate*
Mai puțin frecvente	Prezență de cristale în urină, test anormal pentru mersul în tandem, scădere a numărului de leucocite în sânge, creștere a concentrațiilor sanguine ale enzimelor hepatice
Rare	Scădere a concentrațiilor sanguine ale bicarbonatului
Circumstanțe sociale	
Mai puțin frecvente	Dificultăți de învățare

* indentificată ca reacții adverse în timpul raportărilor spontane după punerea pe piață. Frecvența sa a fost calculată pe baza datelor din studiile clinice.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse raportate mai frecvent (≥ 2 ori) la copii decât la adulți în studiile controlate, dublu orb includ:

- Scăderea apetitului alimentar
- Creșterea apetitului alimentar
- Acidoză hipercloremică
- Hipokalemie
- Comportament anormal
- Agresivitate
- Apatie
- Insomnie inițială
- Ideeație suicidară
- Tulburări de atenție
- Letargie
- Tulburarea ritmului de somn circadian
- Somn de calitate slabă
- Creșterea secreției lacrimare
- Bradicardie sinusală
- Senzații anormale
- Tulburări de mers.

Reacțiile adverse care au fost raportate la copii dar nu și la adulți în studiile controlate, dublu-orb includ:

- Eozinofilie
- Hiperactivitate psihomotorie
- Vertij
- Vărsături
- Hipertermie
- Pirexie
- Dificultăți de învățare.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

S-au raportat cazuri de supradozaj cu topiramate. Semnele și simptomele au inclus convulsii, stare de somnolență, tulburări de vorbire, vedere încețoșată, diplopie, tulburări de gândire, letargie, coordonare anormală, stupor, hipotensiune arterială, durere abdominală, agitație, amețeli și depresie. Consecințele clinice nu au fost severe în majoritatea cazurilor, dar au fost raportate și decese după supradozaj cu mai multe medicamente, inclusiv topiramate.

Supradozajul cu topiramate poate avea ca rezultat acidoză metabolică severă (vezi punctul 4.4).

Tratament

În supradozajul acut cu topiramate, dacă ingestia este recentă, stomacul trebuie golit imediat prin lavaj gastric sau prin inducerea vărsăturilor. Cărbunele activat este dovedit ca un adsorbant al topiramatului *in vitro*.

Tratamentul trebuie să fie de susținere a funcțiilor vitale și pacientul trebuie să fie bine hidratat. Hemodializa s-a dovedit a fi un mijloc eficace de eliminare a topiramatului din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, preparate antimigrenoase, codul ATC: N03AX11

Topiramatul este clasificat ca un monozaharid sulfamat substituit. Mecanismul exact prin care topiramatul își exercită efectele anticonvulsivante și prin care acționează în prevenția migrenei nu sunt cunoscute. Studiile electrofiziologice și biochimice efectuate pe culturi de neuroni au identificat trei proprietăți care pot contribui la eficacitatea antiepileptică a topiramatului.

Potențialele de acțiune generate repetitiv printr-o depolarizare susținută a neuronilor au fost blocate de topiramate în funcție de timp, efect sugestiv pentru o acțiune de blocare a canalului de sodiu dependentă de stare. Topiramatul a crescut frecvența la care γ -aminobutiratul (GABA) a activat receptorii GABAA, și a potențat capacitatea GABA de a induce un flux de ioni de clor în neuroni, sugerând faptul că topiramatul potențează activitatea acestui neurotransmițător cu rol inhibitor.

Acest efect nu a fost blocat de flumazenil, un antagonist al benzodiazepinelor și nici topiramatul nu a prelungit durata în care canalul de clor este deschis, diferențiind topiramatul de barbituricele care modulează receptorii GABA_A.

Deoarece profilul antiepileptic al topiramatului diferă semnificativ de cel al benzodiazepinelor, acesta poate modula un subtip de receptor GABA_A care nu are afinitate pentru benzodiazepine. Topiramatul a antagonizat capacitatea kainatului de activare a subtipului kainat/AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-acid propionic) al receptorului aminoacidului (glutamat) excitator, dar nu a avut un efect clar asupra activității N-metil-D-aspartat (NMDA) asupra subtipului de receptor NMDA. Aceste efecte ale topiramatului au fost

dependente de concentrație, la valori cuprinse între 1 μM și 200 μM , cu minimum de activitate observată în intervalul 1 μM până la 10 μM .

În plus, topiramatul inhibă unele izoenzime ale anhidrazei carbonice. Acest efect farmacologic este mult mai slab decât acela al acetazolamidei, un inhibitor cunoscut al anhidrazei carbonice, și nu este considerat o componentă majoră a activității antiepileptice a topiramatului.

În studiile efectuate la animale, topiramatul demonstrează activitate anticonvulsivantă în testele de convulsii maxime induse de electroșoc (CME) la șobolani și șoareci și este eficient în modelele de epilepsie la rozătoare, care includ convulsii tonice și de tip absențe la șobolani cu epilepsie spontană (ŞES) precum și convulsii tonice și clonice induse la șobolani prin stimularea amigdalei sau prin ischemie globală. Topiramatul are o eficacitate redusă în blocarea convulsiilor clonice induse de pentilentetrazol, antagonist al receptorului GABA_A.

Studiile efectuate la șoareci prin administrarea concomitentă de topiramat și carbamazepină sau fenobarbital au demonstrat o activitate anticonvulsivantă sinergică, în timp ce asocierea cu fenitoină a demonstrat o activitate anticonvulsivantă aditivă. În studiile controlate cu topiramat ca tratament adjuvant nu a fost demonstrată nicio corelație între concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru ale topiramatului și eficacitatea sa clinică. Nu a fost adusă nicio dovadă de instalare a toleranței la om.

Convulsii absente

Două studii de mici dimensiuni cu un singur braț de tratament s-au efectuat la copii cu vârsta între 4- 11 ani (CAPSS-326 și TOPAMAT-ABS-001). Unul a înrolat 5 copii iar celălalt a inclus 12 copii înainte de terminarea timpurie datorată lipsei unui răspuns terapeutic. Dozele utilizate în aceste studii au fost de până la aproximativ 12 mg/kg în studiul TOPAMAT-ABS-001 și un maxim de cel puțin 9 mg/kg/zi sau 400 mg/zi în studiul CAPSS-326. Aceste studii nu furnizează dovezi suficiente pentru a ajunge la o concluzie privind eficacitatea sau siguranța la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al topiramatului în comparație cu alte MAE arată un timp de înjumătățire plasmatică lung, o farmacocinetică lineară, predominant cu clearance renal, absența unei legări semnificative de proteine și lipsa metaboliților activi relevanți din punct de vedere clinic.

Topiramatul nu este un inductor puternic al enzimelor ce metabolizează medicamentele, poate fi administrat fără să se țină seama de mese, monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice de topiramat nu este necesară. În studiile clinice, nu a existat o relație de concordanță între concentrațiile plasmatice și eficacitatea sau reacțiile adverse ale medicamentului.

Absorbție

Topiramatul se absoarbe rapid și în mod satisfăcător. După administrarea orală de 100 mg de topiramat la subiecți sănătoși, o concentrație plasmatică maximă (C_{max}) de 1,5 $\mu\text{g/ml}$ a fost obținută în decurs de 2 până la 3 ore (T_{max}).

Pe baza radioactivității decelate în urină gradul mediu de absorbție a 100 mg de ¹⁴C-topiramat administrat oral a fost de cel puțin 81%. Alimentele nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra biodisponibilității topiramatului.

Distribuție

În general, o proporție de 13 până la 17% din topiramat este legată de proteinele plasmatice. S-a observat un situs de legare a topiramatului, de capacitate redusă, în/pe eritrocite, care este saturabil la concentrații plasmatice de peste 4 $\mu\text{g/ml}$. Volumul mediu de distribuție a variat invers proporțional cu doza. Volumul mediu aparent de distribuție a fost de 0,80 până la 0,55 l/kg pentru o doză unică de la 100 la 1200 mg. S-a observat o influență a sexului pacientului asupra volumului de distribuție, cu valori pentru femei de circa 50% din valoarea pentru bărbați. Acesta a fost atribuit procentajului mai mare de țesut adipos din organismul pacienților de sex feminin și nu are o consecință clinică.

Metabolizare

Topiramatul nu este metabolizat extensiv (~20%) la voluntarii sănătoși. Este metabolizat până la 50% la pacienții care urmează tratament antiepileptic concomitent cu inductori cunoscuți ai enzimelor implicate în metabolizarea medicamentului. Șase metaboliți, formați prin hidroxilare, hidroliză și glucuronoconjugare, au fost izolați, caracterizați și identificați din plasmă, urină și materii fecale umane. Fiecare metabolit reprezintă mai puțin de 3% din totalul radioactivității excretată în urma administrării de ^{14}C -topiramat. Doi metaboliți, care au păstrat cea mai mare parte din structura de topiramat, au fost testați și s-a constatat că aveau activitate anticonvulsivantă redusă sau absentă.

Eliminare

La oameni, principala cale de eliminare a topiramatului nemodificat și a metaboliților săi este prin rinichi (cel puțin 81% din doză). Aproximativ 66% dintr-o doză de ^{14}C -topiramat a fost excretată nemodificată în urină în decurs de patru zile. După administrarea de două ori pe zi a unei doze de 50 mg și de 100 mg topiramat, clearance-ul renal mediu a fost de aproximativ 18 ml/min și de, respectiv, 17 ml/min. Există dovezi de reabsorbție tubulară renală a topiramatului. Acest lucru este confirmat de studii efectuate la șobolani, unde topiramatul a fost administrat concomitent cu probenecid, și s-a observat o creștere semnificativă în clearance-ul renal al topiramatului. În general, clearance-ul plasmatic la om este aproximativ de 20 până la 30 ml/min după administrarea orală.

Linearitate/Non-linearitate

Concentrațiile plasmatice de topiramat au o variabilitate scăzută între subiecți și, prin urmare, acesta are o farmacocinetică previzibilă. Farmacocinetica topiramatului este liniară cu un clearance plasmatic ce rămâne constant și aria sub curba concentrației plasmatice crește direct proporțional cu doza, la doze orale unice între 100 și 400 mg, la subiecții sănătoși. La pacienții cu o funcție renală normală este nevoie de 4 până la 8 zile pentru a ajunge la o stare de echilibru a concentrației plasmatice. Valoarea medie a C_{\max} în urma dozelor orale repetate de 100 mg, administrate de două ori pe zi la subiecți sănătoși a fost de 6,76 $\mu\text{g/ml}$. După administrarea de doze repetate de 50 mg și 100 mg de topiramat de două ori pe zi, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 21 de ore.

Utilizarea împreună cu alte MAE

Administrarea concomitentă de doze multiple de topiramat, de la 100 până la 400 mg de două ori pe zi, împreună cu fenitoină sau carbamazepină arată creșteri proporționale cu doza ale concentrațiilor plasmatice ale topiramatului.

Insuficiența renală

Clearance-ul plasmatic și renal pentru topiramat sunt reduse la pacienții cu insuficiență renală medie și severă ($\text{Cl}_{\text{CR}} \leq 70 \text{ ml/min}$). În consecință, sunt de așteptat concentrații plasmatice la starea de echilibru mai mari pentru o doză dată la pacienții cu insuficiență renală în comparație cu pacienții cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală medie și severă se recomandă doze la jumătate din cele administrate în mod obișnuit la inițiere sau în terapia de întreținere.

Topiramatul este eliminat în mod eficient din plasmă prin hemodializă. Hemoliza desfășurată pe o perioadă lungă de timp poate duce la scăderea concentrațiilor de topiramat sub nivelul necesar menținerii efectului anti-crise convulsive. Pentru evitarea scăderii rapide a concentrațiilor plasmatice de topiramat în timpul dializei, poate fi necesară suplimentarea dozelor de topiramat. Ajustarea reală trebuie să țină cont de 1) durata perioadei de dializă, 2) rata de clearance a sistemului de dializă utilizat și 3) clearance-ul renal efectiv al topiramatului la pacientul dializat.

Insuficiența hepatică

Clearance-ul plasmatic al topiramatului scade în medie cu 26% la pacienții cu insuficiență hepatică de la moderată până la severă. În consecință, topiramatul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică.

Populația vârstnică

Clearance-ul plasmatic al topiramatului este nemodificat la pacienții vârstnici în absența afecțiunilor renale.

Copii și adolescenți (farmacocinetica, până la vârsta de 12 ani)

Farmacocinetica topiramatului la copii, la fel ca și la adulții la care se administrează un tratament adjuvant, este liniară, cu clearance independent de doză și concentrații plasmatice la starea de echilibru care cresc proporțional cu doza. Totuși, copiii au un clearance mai rapid și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai scurt. În consecință, concentrațiile plasmatice ale topiramatului pentru aceeași doză în mg/kg pot fi mai scăzute la copii în comparație cu adulții. Ca la adulți, MAE cu rol inductor pentru enzimele hepatice reduc concentrațiile plasmatice la starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor non-clinice de fertilitate, în ciuda toxicității materne și paterne în cazul administrării unor doze reduse de 8 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte asupra fertilității, la masculii sau femelele de șobolan cărora li s-au administrat doze de până la 100 mg/kg și zi.

În cadrul studiilor preclinice, s-a demonstrat că topiramat are efecte teratogene la speciile studiate (șoareci, șobolani și iepuri). La șoareci, s-a observat o reducere a greutății fetale și a osificării scheletale în cazul dozelor de 500 mg/kg și zi, corelate cu toxicitate maternă. Numărul total de malformații fetale la șoareci a crescut la toate grupurile cărora li s-a administrat medicamentul (20, 100 și 500 mg/kg și zi).

La șobolani a fost observată toxicitate maternă și embrio/fetală în funcție de doză (reducerea greutății fetale și/sau a osificării scheletale) chiar și în cazul dozelor reduse de 20 mg/kg și zi cu efecte teratogene (defecte ale membrilor și ale degetelor) la doze de 400 mg/kg și zi sau mai mult. La iepuri, a fost observată toxicitate maternă corelată cu doza chiar și la 10 mg/kg și zi cu toxicitate embrio/fetală (letalitate crescută) chiar și în cazul dozelor de 35 mg/kg și zi, și efecte teratogene (malformații vertebrale și ale coastelor) la doze de 120 mg/kg și zi.

Efectele teratogene observate la șobolani și iepuri au fost similare celor observate în cazul administrării inhibitorilor de anhidrază carbonică, care nu au fost asociați cu malformații la om.

Efectele asupra creșterii au fost exprimate și printr-o greutate scăzută la naștere și pe perioada de 23 alăptare în cazul puilor din femele de șobolan tratate cu 20 sau 100 mg/kg și zi pe perioada de gestație și de alăptare. La șobolani, topiramatul traversează bariera placentară.

La șobolani tineri, administrarea zilnică pe cale orală de topiramat în doze de până la 300 mg/kg și zi pe perioada de dezvoltare corespunzătoare sugarului, copilăriei și adolescenței a avut ca rezultat toxicități similare celor observate la animalele adulte (reducerea consumului de hrană cu reducerea creșterii în greutate, hipertrofie centrolobulară hepatocelulară). Nu au existat efecte relevante asupra creșterii osului lung (tibia) sau a densității minerale osoase (femorale), asupra dezvoltării reproductive și din perioada anterioară înțărării, asupra dezvoltării neurologice (inclusiv evaluări ale memoriei și procesului de învățare), asupra împerecherii și fertilității sau a parametrilor histerotomiei.

În cadrul unei baterii de teste *in vitro* și *in vivo* cu privire la mutagenitate, topiramatul nu a demonstrat potențial genotoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Manitol

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Amidon de porumb pregelatinizat

Crospovidonă

Povidonă
Stearat de magneziu
Ceară Carnauba

Topiramate Arena 25 mg comprimate filmate

Film

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză (E464)
Lactoză monohidrat
Macrogol 4000

Topiramate Arena 50 mg comprimate filmate

Film

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză (E464)
Lactoză monohidrat
Macrogol 4000
Talc
Propilenglicol
Galben de chinolină (E104)

Topiramate Arena 100 mg comprimate filmate

Film

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)

Talc

Propilenglicol
Galben amurg lac de aluminiu (E110)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/PE/PVDC alb opac/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 6 blistere din PVC/PE/PVDC alb opac/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 10 blistere din PVC/PE/PVDC alb opac/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu un flacon alb opac din PEÎD cu 60 comprimate filmate cu capac din polipropilena (PP).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu, nr. 31, etaj 1, ap. 1, sector 2, cod 024022, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11567/2019/01-04

11568/2019/01-04

11569/2019/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .