

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topilex 25 mg comprimate filmate
Topilex 50 mg comprimate filmate
Topilex 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține topiramat 25 mg, 50 mg sau 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Topilex 25 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 0,4 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Topilex 50 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 0,4 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Topilex 100 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține agent de colorare galben amurg 0,05 mg (E110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Topilex 25 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate de culoare albă, rotunde, biconvexe.

Topilex 50 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate de culoare galbenă, rotunde, biconvexe.

Topilex 100 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate de culoare oranj, oblongi, biconvexe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Tratament adjuvant la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, adolescenți și adulți cu 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 terapia să fie începută 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 Topilex. În rare cazuri, adăugarea de topiramat la fenitoină poate necesita ajustarea dozei de fenitoină pentru a obține un rezultat clinic optim. Adăugarea sau excluderea fenitoinii și carbamazepinei la/din terapia adjuvantă cu Topilex poate necesita ajustarea dozei de Topilex.

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 frecvența crescută a 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 medicamentele antiepileptice (MAE) administrate concomitent 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 concomitent, se recomandă o întrerupere treptată, cu un coeficient de reducere de aproximativ o treime din doza de MAE administrată concomitent la fiecare 2 săptămâni.

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

Adulți

Doza și creșterea treptată a acesteia 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 între 100 mg/zi și 200 mg/zi împărțită 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 coeficientul de creștere 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 cu vârsta între 6 și 16 ani).

Terapia adjuvantă în epilepsie (convulsii inițiale parțiale cu sau fără generalizare secundară, convulsii tonico-clonice primar generalizate, sau convulsii asociate sindromului Lennox-Gastaut):

Adulți

Terapia trebuie începută cu o doză de 25-50 mg, administrată seara, timp de o săptămână. S-a raportat utilizarea de doze inițiale mai mici, dar aceasta nu a fost studiată 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, ca terapie adjuvantă, cea mai mică doză eficace 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 și peste 2 ani)

Doza totală zilnică recomandată de Topilex (topiramat) ca terapie adjuvantă 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 prize 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 interval 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 datorită unei incidențe crescute a reacțiilor adverse.

Copii și adolescenți

Topilex (topiramat) nu este recomandat pentru tratamentul sau prevenirea migrenelor la copii datorită informațiilor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate.

Recomandări generale de dozaj pentru Topilex în cazul grupelor speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) topiramatul trebuie administrat 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 jumătate din doza uzuală de început și de întreținere (vezi pct. 5.2).

În cazul pacienților cu insuficiență renală în stadiu terminal, deoarece topiramatul este eliminat din plasmă prin hemodializă, în zilele cu ședințe de hemodializă este necesară o doză suplimentară de Topilex egală cu aproximativ o jumătate din doza zilnică. Doza suplimentară trebuie administrată în 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).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, topiramatul trebuie administrat cu precauție deoarece clearance-ul topiramatului este scăzut.

Pacienți vârstnici

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

Mod de administrare

Topilex este disponibil sub formă de comprimate filmate. Comprimatele filmate se recomandă să nu fie sfărâmate.

Topilex poate fi luat fără să se țină cont de mese.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Prevenția migrenei în sarcină și la femeile cu potențial fertil, dacă nu utilizează metode eficiente de contracepție.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Hidratarea adecvată pe parcursul utilizării de topiramate 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 topiramate. Scăderea sudorației și creșterea temperaturii organismului pot să apară în special la copiii mici expuși la o temperatură ambientală ridicată.

Modificări ale dispoziției/depresie

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

Suicid/idei de suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideeației 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 ideeației suicidare și comportamentului suicidar.

În studiile clinice dublu orb, evenimentele legate de suicid (ELS) (ideeație suicidară, tentativă de suicid și suicid) s-au produs cu o frecvență de 0,5% în cazul pacienților tratați cu topiramate (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 ideeație 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 ideeație suicidară și comportament suicidar.

Reacții cutanate grave

Au fost raportate reacții cutanate grave (Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)) la pacienții tratați cu topiramate (vezi pct. 4.8). Este recomandat ca pacienții să fie informați cu privire

la semnele reacțiilor cutanate grave. Dacă există suspiciuni de SSJ sau NET, tratamentul cu Topilex trebuie întrerupt.

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 formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hipercalciurie (vezi mai jos – Acidoza metabolică și sechele). Niciunul dintre acești factori de risc nu poate anticipa cu adevărat formarea de calculi în timpul tratamentului cu topiramate. În plus, pacienții care iau alte medicamente asociate cu apariția nefrolitiază pot prezenta un risc crescut.

Scăderea funcției renale

La pacienții cu insuficiență renală ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min), topiramatul trebuie administrat cu precauție deoarece clearance-ul plasmatic și cel renal sunt scăzute. Pentru recomandări ale dozelor specifice la pacienții cu funcția renală scăzută, vezi pct. 4.2, *Insuficiența renală*.

Scăderea funcției hepatice

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

Miopie acută și sindrom de 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 topiramate. Simptomele includ scăderea acuității vizuale cu debut brusc și/sau durere oculară. La examenul oftalmologic se pot identifica unele sau toate dintre următoarele: miopie, midriază, îngustarea camerei anterioare, hiperemie oculară (ochi înroșiți) dezlipiri coroidale, dezlipiri de epiteliu pigmentar retinian, striatii maculare și creșterea presiunii intraoculare. 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 topiramate. 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 topiramate 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 topiramate.

Defecte ale câmpului vizual

Defecte ale câmpului vizual au fost raportate la pacienții tratați cu topiramate independent de presiunea intraoculară crescută. În studiile clinice, majoritatea acestor evenimente au fost reversibile după întreruperea administrării de topiramate. Dacă defecte ale câmpului vizual apar în orice moment al tratamentului cu topiramate, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

Acidoză metabolică și sechele

Acidoza metabolică hipercloremică, cu hiatus anionic (de exemplu scăderea valorilor bicarbonatului seric sub limitele normale în absența alcalozei respiratorii) este asociată tratamentului cu topiramate. Această scădere a valorilor serice ale bicarbonatului se datorează efectului inhibitor al topiramatului asupra anhidrazei carbonice renale. În general, scăderea valorilor 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 ar fi insuficiența renală, tulburări respiratorii grave, status epilepticus, diaree, intervenții chirurgicale, dietă cetogenă sau anumite

medicamente) se pot adăuga efectului de scădere a valorilor serice ale bicarbonatului pe care îl are topiramatul.

Acidoza metabolică cronică netratată mărește riscul de nefrolitiază și nefrocalcinoză și potențial poate duce la osteopenie (vezi mai sus – Nefrolitiază).

Acidoza metabolică cronică la copii și adolescenți poate reduce ritmul de creștere. Efectul topiramatului asupra sechelelor sistemului osos nu a fost investigat sistematic la adulți. Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 15 ani, a fost efectuat un studiu deschis, cu durata de un an (vezi pct. 5.1).

În cursul tratamentului cu topiramat, în funcție de afecțiunile existente, se recomandă o investigație coresponsivă, inclusiv a valorilor serice ale bicarbonatului. Se recomandă măsurători ale bicarbonatului seric dacă sunt prezente semne sau simptome care indică acidoză metabolică (de exemplu respirație profundă Kussmaul, dispnee, anorexie, greață, vărsături, oboseală excesivă, tahicardie sau aritmie). Dacă acidoza metabolică apare și persistă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu topiramat (prin diminuarea treptată a dozei).

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

Tulburare a funcției cognitive

Tulburarea cognitivă în epilepsie este multifactorială și poate fi cauzată de etiologia de bază, epilepsie sau de tratamentul anti-epileptic. Au existat în literatură rapoarte privind tulburări ale funcției cognitive la pacienți adulți tratați cu topiramat care au necesitat reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, studiile privind rezultatele cognitive ale tratamentului cu topiramat la copii sunt insuficiente și efectul său trebuie încă elucidat.

Femei cu potențial fertil

Topiramatul poate provoca leziuni fetale și tulburări de creștere fetală (talie mică pentru vârsta gestațională și greutate mică la naștere) când este administrat femeilor gravide. Datele despre tratamentul cu topiramat în monoterapie menționate în Registrul sarcinilor și al Medicamentelor Antiepileptice din America de Nord arată o incidență de malformații congenitale majore de aproximativ 3 ori mai mare (4,3%), comparativ cu grupul de referință cărui nu i s-a administrat medicație antiepileptică (1,4%). În plus, date din alte studii indică faptul că, în terapia combinată în comparație cu monoterapia, există un risc crescut de efecte teratogene asociate utilizării de medicamente antiepileptice.

Înainte de inițierea tratamentului cu topiramat la femeile cu potențial fertil se recomandă efectuarea unui test de sarcină și utilizarea unei metode contraceptive foarte eficiente (vezi punctul 4.5). Pacientele trebuie să fie bine informate asupra riscurilor legate de utilizarea topiramatului în timpul sarcinii (vezi punctele 4.3 și 4.6).

Hiperamoniemia și encefalopatia

Hiperamoniemia cu sau fără encefalopatie a fost raportată în timpul tratamentului cu topiramat (vezi pct. 4.8). Riscul de hiperamoniemie în timpul tratamentului cu topiramat este dependent de doză.

Hiperamoniemia a fost raportată mai frecvent când topiramatul este utilizat concomitent cu acidul valproic (vezi pct. 4.5).

În cazul pacienților care dezvoltă letargie inexplicabilă sau modificări ale statusului mental asociate monoterapiei cu topiramat sau terapiei adjuvante, se recomandă să se ia în considerație encefalopatia hiperamoniemică și măsurarea nivelului de amoniac seric.

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 în greutate în timpul tratamentului cu topiramat, se poate recomanda un supliment alimentar sau creșterea aportului de alimente.

Intoleranța la lactoză

Topilex 25 mg și 50 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să urmeze acest tratament medicamentos.

Agent de colorare galben amurg (E110)

Topilex 100 mg comprimate filmate conține agent de colorare galben amurg (E110). Agentul de colorare galben amurg (E110) poate determina reacții alergice.

Sodiu

Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele Topilex asupra altor medicamente antiepileptice

Adăugarea de Topilex la alte medicamente antiepileptice (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 Topilex la fenitoină poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii. Acest lucru este posibil datorită 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 la pacienții cu epilepsie a indicat faptul că administrarea concomitentă de topiramă cu lamotrigină nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale lamotriginei la starea de echilibru, la doze de topiramă de 100 până la 400 mg/zi. În plus, nu a existat nicio schimbare în concentrațiile plasmatice ale topiramăului la starea de echilibru, în timpul administrării sau după întreruperea tratamentului cu lamotrigină (doză medie de 327 mg/zi).

Topiramăul 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 Topilex

Fenitoina și carbamazepina scad valorile concentrației plasmatice a topiramăului. Introducerea sau întreruperea administrării de fenitoină sau carbamazepină în paralel cu tratamentul cu Topilex 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 Topilex și, astfel, nu justifică ajustarea dozei de Topilex. Rezultatele acestor interacțiuni sunt rezumate mai jos:

MAE Administrat concomitent	Concentrația MAE	Concentrația Topilex
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% datorită administrării concomitente de Topilex. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost stabilită. Când Topilex este introdus sau întrerupt la pacienții ce urmează un tratament cu digoxină, o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării de rutină a digoxinei serice.

Deprimante ale activității SNC

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

*Sunătoare (*Hypericum perforatum*)*

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

Contraceptive orale

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși, administrarea unui medicament contraceptiv oral combinat ce conține 1 mg noretindronă (NET) plus 35 μg etinilestradiol (EE) concomitent cu Topilex, în doze de 50 până la 200 mg/zi, în absența altor medicamente, nu a fost asociată cu modificări statistice 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, Topilex (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 200-800 mg/zi (la pacienții epileptici), nu a existat nicio modificare semnificativă dependentă de doză a expunerii la EE pentru dozele cuprinse între 50-200 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 Topilex. Pacientele care iau 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 topiramă 200 mg/zi. La pacienții cu tulburare bipolară, farmacocinetica litiului nu a fost afectată în timpul tratamentului cu topiramă în doze de 200 mg/zi; cu toate acestea, s-a observat o creștere a expunerii sistemice (26% pentru ASC) după administrarea de topiramă în doze de până la 600 mg/zi. Concentrațiile de litiu trebuie monitorizate când se administrează concomitent cu topiramă.

Risperidona

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 topiramă în doze crescânde de 100, 250 și 400 mg/zi s-a observat o reducere a concentrației de risperidonă (administrată în doze de la 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 topiramă 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 topiramă. 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 o dată pe zi) 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.

Metformin

Un studiu de interacțiune medicamentoasă realizat la voluntari sănătoși a evaluat farmacocinetica metforminei și a topiramatului în plasmă 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 administrat concomitent cu topiramatul. 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 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 topiramatul 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 topiramatului și pioglitazonei administrate separat și concomitent. A fost observată o scădere cu 15% a $ASC_{\tau,ss}$ 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 $ASC_{\tau,ss}$ a hidroximetabolitului activ, precum și o scădere cu 60% a $C_{max,ss}$ și $ASC_{\tau,ss}$ a cetometabolitului activ. Semnificația clinică a acestor constatări nu este cunoscută. Când Topilex este adăugat la tratamentul cu pioglitazonă sau pioglitazona este adăugată la tratamentul cu Topilex, 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 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 ASC_{24} a gliburidei în timpul administrării cu topiramat. Expunerea sistemică la metabolizii activi, 4-*trans*-hidroxi-gliburidă (M1) și 3-*cis*-hidroxi-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

Topiramatul, când este folosit concomitent cu alte medicamente care predispun la nefrolitiază, poate crește riscul de nefrolitiază. În timpul utilizării de 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 oricăruia dintre medicamente (vezi pct. 4.4. și 4.8). Această reacție adversă nu se datorează unei interacțiuni farmacocinetice. Hipotermia, definită ca o scădere neintenționată a temperaturii de bază a corpului la $< 35^{\circ}\text{C}$, a fost raportată în asociere cu administrarea concomitentă de topiramat și acid valproic, atât în prezența, cât și în absența hiperamonemiei. Această reacție adversă la pacienții care utilizează concomitent topiramat și valproat poate să apară după începerea tratamentului cu topiramat sau după creșterea dozei zilnice de topiramat.

Warfarină

Au fost raportate scăderi ale timpului de protrombină (TP)/raportului normalizat internațional (INR) la pacienții tratați cu topiramat concomitent cu warfarină. Așadar, INR-ul trebuie monitorizat cu atenție la pacienții tratați concomitent cu topiramat și warfarină.

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
Amitriptilina	↔ creștere cu 20% a C_{\max} și ASC pentru metabolitul nortriptilina	NS
Dihidroergotamina (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 o dată la 12h)	creștere cu 9% și 16% a C_{\max} , creștere cu 9% și 17% a ASC (40 și, respectiv 80 mg propranolol o dată la 12h)
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	↔

^a valorile % 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

^b ASC 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

Riscuri asociate epilepsiei și medicamentelor antiepileptice, în general

Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se acorde consult de specialitate. Necesitatea tratamentului cu medicamente antiepileptice trebuie evaluată atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. În cazul femeilor sub tratament antiepileptic, întreruperea bruscă a medicamentelor antiepileptice trebuie evitată deoarece acest lucru poate determina apariția crizelor convulsive, cu consecințe grave pentru mama și făt. Tratamentul în monoterapie este de preferat de câte ori este posibil, deoarece tratamentul cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc crescut de malformații congenitale față de monoterapie, în funcție de asocierea medicamentelor antiepileptice.

Riscul asociat administrării de topiramate

Studiile la șoarece, șobolan și iepure au demonstrat efecte teratogene ale topiramatului (vezi pct. 5.3). La șobolan, topiramatul traversează bariera placentară.

La om, topiramatul traversează bariera placentară, concentrații similare fiind raportate în cordonul ombilical și în sângele matern.

Datele clinice din registrele de sarcini indică faptul că sugarii expuși monoterapiei cu topiramate prezintă:

- Un risc crescut de malformații congenitale (în special cheiloschizis/palatoschizis, hipospadias și anomalii ce implică diverse sisteme ale corpului) ca urmare a expunerii în primul trimestru de sarcină. Informațiile din Registrul sarcinilor și al Medicamentelor Antiepileptice din America de Nord pentru monoterapia cu topiramate au demonstrat o prevalență de trei ori mai mare de malformații congenitale majore (4,3%), comparativ cu un grup de referință cărui nu i se administrau medicamente antiepileptice (1,4%). În plus, datele din alte studii indică faptul că, în comparație cu monoterapia, în tratamentul combinat există un risc crescut de apariție a efectelor teratogene asociate cu utilizarea medicamentelor antiepileptice. Riscul a fost raportat ca fiind dependent de doză; efecte au fost observate la toate dozele. La femeile tratate cu topiramate care au avut un copil cu malformații congenitale, s-a constatat un risc crescut de malformații în sarcinile ulterioare ca urmare a expunerii la topiramate
- O prevalență mai mare a greutateii mici la naștere (<2500 g) față de grupul de referință
- O prevalență crescută de talie mică pentru vârsta gestațională (indice SGA definit ca greutate la naștere < 10%, raportat la vârsta gestațională corectă, în funcție de sex). Consecințele pe termen lung ale valorilor SGA nu pot fi determinate.

Indicația epilepsie

Se recomandă ca pentru femeile cu potențial fertil să se ia în considerare opțiuni terapeutice alternative. Dacă topiramatul este utilizat la femei cu potențial fertil se recomandă să se folosească metode contraceptive cu eficacitate crescută (vezi pct. 4.5) și, deasemenea femeile să fie complet informate de riscurile cunoscute ale epilepsiei necontrolate pentru sarcină și riscul potențial al medicamentului pentru făt. Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, se recomandă o vizită la medic înainte de concepție pentru reevaluarea tratamentului și luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. În cazul administrării în primul trimestru de sarcină, trebuie efectuată o monitorizare atentă prenatală.

Indicația prevenția migrenei

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

Alăptarea

Studiile la animale au dovedit că topiramatul se excretă în laptele matern. Excreția topiramatului în laptele uman nu a fost evaluată în studii controlate. Observații limitate la paciente sugerează o excreție în proporție mare a topiramatului în laptele matern. Efecte observate la nou-născuți /sugari alăptați de mame tratate cu topiramat includ: diaree, amețeli și creștere necorespunzătoare în greutate. Prin urmare, trebuie să se decidă dacă se întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu topiramat, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și importanța medicamentului pentru mamă (vezi punctul 4.4).

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat afectarea fertilității de către topiramat (vezi pct. 5.3). Efectul topiramatului asupra fertilității la om nu a fost stabilit.

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

Topiramatul are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și 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 ar putea 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 ca tratament adjuvant pentru convulsiile tonico-clonice primar generalizate, convulsii parțiale, convulsii asociate sindromului Lennox-Gastaut, monoterapia în tratamentul epilepsiei nou diagnosticate sau de dată recentă sau în prevenția migrenei. Majoritatea RA au fost ușoare până la moderate ca severitate. RA identificate în studiile clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață (după cum e indicat de “*”) sunt enumerate în Tabelul 1, după incidența lor în studiile clinice. Frecvențele atribuite sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente	≥1/10
Frecvente	≥1/100 până la <1/10
Mai puțin frecvente	≥1/1000 până la <1/100
Rare	≥1/10000 până la <1/1000
Cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Cele mai frecvente RA (cele cu o 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, scăderea apetitului alimentar, bradifrenie, depresie, tulburări de vorbire expresivă, insomnie, coordonare anormală, tulburări de atenție, amețeli, disartrie, disgeuzie, hipoestezie, letargie, afectarea memoriei, nistagmus, parestezie, somnolență, tremor, diplopie, vedere încețoșată, diaree, greață, oboseală, iritabilitate și scădere în greutate.

Tabelul 1: Reacțiile Adverse la Topiramat

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută

Infecții și infestări	Rinofaringită*				
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie	Leucopenie, trombocitopenie, limfadenopatie, eozinofilie	Neutropenie*	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			Edem alergic*,
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie, scăderea apetitului alimentar	Acidoză metabolică, hipokaliemie, creșterea apetitului alimentar, polidipsie	Acidoză hipercloremică, hiperamoniemie*, encefalopatie hiperamonemică*	
Tulburări psihice	Depresie	Bradifrenie, insomnie, tulburări ale limbajului expresiv, anxietate, stare de confuzie, dezorientare, agresivitate, dispoziție alterată, agitație, schimbări de dispoziție, dispoziție depresivă, furie, comportament anormal	Ideație suicidară, tentativă de suicid, halucinații, tulburare psihotică, halucinații auditive, halucinații vizuale, apatie, lipsa discursului spontan, tulburări de somn, labilitate afectivă, scăderea libidoului, neliniște, plâns, disfemie, dispoziție euforică, paranoia, perseverare, atac de panică, stare de tristețe, dificultăți la citire, insomnie de adormire, aplatizare afectivă, gândire anormală, pierderea libidoului, indiferență, insomnie de	Manie, tulburări de panică, sentiment de disperare*, hipomanie	

			menținere, atenție scăzută, trezire dimineața devreme, reacție de panică, stare euforică.		
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie, somnolență, amețeli	Tulburări de atenție, tulburări de memorie, amnezie, tulburări cognitive, tulburări mintale, afectarea abilităților psihomotorii, convulsii, coordonare anormală, tremor, letargie, hipoestezie, nistagmus, disgeuzie, tulburări de echilibru, dizartrie, tremor de intenție, sedare	Reducerea stării de conștiință, convulsii de tip grand mal, defect al câmpului vizual, convulsii parțiale complexe, tulburări de vorbire, hiperactivitate psihomotorie, sincopă, tulburări senzoriale salivare, hipersomnie, afazie, vorbire repetitivă, hipokinezie, dischinezie, amețelă posturală, somn de calitate slabă, senzație de arsură, pierderea acuității senzoriale, parosmie, sindrom cerebelos,	Apraxie, tulburări ale ritmului circadian al somnului, hiperestezie, hiposmie, anosmie, tremor esențial, akinezie, absența răspunsului la stimuli	

			disestezie, hipogeuzie, stupoare, stângăcie, aura, ageuzie, disgrafie, disfazie, neuropatie periferică, presincopă, distonie, furnicăături		
Tulburări oculare		Vedere încețoșată, diplopie, tulburări de vedere	Reducerea acuității vizuale, scotom, miopie*, senzații anormale în ochi*, xeroftalmie, fotofobie, blefarospasm, hiperlăcrimare, fotopsie, midriază, presbiopie	Cecitate unilaterală, cecitate tranzitorie, glaucom, tulburări de acomodare, tulburarea percepției vizuale în profunzime, scotom scintilant, edemul pleoapelor*, hemeralopie nocturnă, ambliopie	Glaucom cu unghi închis*, maculopati e*, tulburări de mișcare a ochilor, edem conjunctiv al, uveită
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij, tinitus, otalgie	Surditate, surditate unilaterală, surditate neurosenzorială , disconfort auricular, deficiență de auz		
Tulburări cardiace			Bradycardie, bradycardie sinusală, palpitații		
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hiperemie facială, bufeuri	Fenomenul Raynaud	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee, epistaxis, congestie nazală, rinoree, tuse*	Dispnee de efort, hipersecreție sinusală		

			paranazală, disfonie		
Tulburări gastrointestin ale	Greață, diaree	Vărsături, constipație, dureri în etajul abdominal superior, dispepsie, dureri abdominale, xerostomie, disconfort la nivelul stomacului, parestezie orală, gastrită, disconfort abdominal	Pancreatită, flatulență, boală de reflux gastro- esofagian, durere în etajul abdominal inferior, hipoestezie orală, sângerare gingivală, distensie abdominală, disconfort epigastric, sensibilitate abdominală, hipersecreție salivară, durere orală, halitoză, glosodinie		
Tulburări hepato-biliare				Hepatită, insuficiență hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie, erupție cutanată, prurit	Anhidroză, hipoestezie facială, urticarie, eritem, prurit generalizat, erupții cutanate maculare, modificarea culorii tegumentelor, dermatită alergică, umflarea feței	Sindrom Stevens- Johnson*, eritem polimorf*, miros anormal al pielei, edem periorbital*, urticarie localizată	Necroliză epidermică toxică*
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralгии, spasme musculare, mialgii, crampe musculare, slăbiciune musculară, dureri toracice musculo- scheletice	Edem articular*, rigiditate musculo- scheletică, durere în flancuri, oboseală musculară	Senzație de disconfort la nivelul membrelor*	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Nefrolitiază, polakiurie, disurie	Calculi urinari, incontinență urinară, hematurie,	Calculi ureterali, acidoză tubulară renală*	

			incontinență, micțiune imperioasă, colici renale, durere renală		
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție erectilă, disfuncție sexuală		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Pirexie, astenie, iritabilitate, tulburări de mers, senzație anormală, stare generală de rău	Hipertermie, sete, simptome asemănătoare gripei*, lentoare, extremități reci, senzație de ebrietate, senzație de nervozitate	Edem al feței, calcinoză	
Investigații diagnostice	Pierdere în greutate	Creștere în greutate*	Prezența de cristale în urină, test anormal pentru mersul în tandem, scăderea numărului de leucocite din sânge, creșterea valorilor enzimelor hepatice	Scăderea valorilor sanguine ale bicarbonatului	
Circumstanțe sociale			Dificultăți de învățare		

* indentificată ca RA în timpul raportărilor spontane după punerea pe piață. Frecvența sa a fost calculată pe baza incidenței din studiile clinice, sau a fost calculată dacă evenimentul nu a fost înregistrat în studiile clinice.

Malformații congenitale și limitarea dezvoltării fetale (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6).

Copii și adolescenți

RA raportate mai frecvent (≥ 2 ori) la copii decât la adulți în studii clinice controlate, dublu-orb, includ:

- Scăderea apetitului alimentar
- Creșterea apetitului alimentar
- Acidoză hipercloremică
- Hipokaliemie
- Tulburări de comportament
- Agresivitate
- Apatie
- Insomnie inițială
- Ideeație suicidară
- Perturbări ale atenției
- Letargie
- Tulburarea ritmului circadian al somnului
- Somn de slabă calitate
- Lăcrimare în exces
- Bradicardie sinusală
- Senzație anormală
- Perturbarea mersului

RA care au fost raportate la copii, dar nu la adulți în studii controlate, dublu-orb, includ:

- Eozinofilie
- Hiperactivitate psihomotorie
- Vertij
- Vărsături
- Hipertermie
- Febră
- Dificultăți de învățare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

S-au raportat cazuri de supradozaj cu topiramat. 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 topiramat.

Supradozajul de topiramat poate avea ca rezultat acidoză metabolică severă (vezi pct. 4.4).

Tratament

În supradozajul acut cu topiramat, dacă ingestia este recentă, stomacul trebuie golit imediat prin lavaj gastric sau prin inducerea vărsăturilor. Cărbunele activat este dovedit ca un adsorbant al topiramatulului *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 topiramatulului din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanismul de acțiune

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

Potențialele de acțiune generate repetitiv printr-o depolarizare susținută a neuronilor au fost blocate de topiramat 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 GABA_A, 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 topiramatulului 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 topiramatulului au fost dependente de concentrație, la valori cuprinse între 1 μ M și 200 μ M, cu minimum de activitate observată în intervalul 1 μ M până la 10 μ M.

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 topiramatulului.

În studiile la animale, topiramatul demonstrează activitate anticonvulsivantă în testele de convulsii maximale 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 șobolanii cu epilepsie spontană (ȘES) 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 topiramă 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 topiramă ca tratament adjuvant nu a fost demonstrată nicio corelație între concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru ale topiramă și eficacitatea sa clinică. Nu a fost adusă nicio dovadă de instalare a toleranței la om.

Convulsiile de tip absențe

Au fost efectuate două studii mici, cu un singur braț, cu copii cu vârsta cuprinsă între 4-11 ani (CAPSS-326 și TOPMAT-ABS-001). Unul dintre studii a inclus 5 copii și celălalt a inclus 12 copii înainte de a fi închis anticipat din cauza lipsei de răspuns terapeutic. Dozele utilizate în aceste studii au fost de până la aproximativ 12 mg/kg în studiul TOPAMAT-ABS-001 și de maximumul cantității celei mai mici dintre 9 mg/kg/zi sau 400 mg/day, în studiul CAPSS-326. Aceste studii nu au furnizat dovezi suficiente pentru a concluziona eficacitatea sau siguranța tratamentului în cazul copiilor și adolescenților.

Tratamentul în monoterapie la pacienții cu vârsta între 6 și 15 ani cu epilepsie diagnosticată de novo sau recent

A fost efectuat un studiu deschis, cu durata de un an, la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 15 ani, incluzând 63 de subiecți cu debut recent sau nou de epilepsie, pentru a evalua efectele topiramă (28 de subiecți) față de levetiracetam asupra creșterii, dezvoltării și mineralizării osoase. S-a observat o creștere continuă în ambele grupuri de tratament, dar în grupul de tratament cu topiramă s-au observat reduceri semnificative statistice ale modificării mediei anuale față de valoarea inițială a greutateii corporale și ale densității minerale osoase, comparativ cu grupul de tratament cu levetiracetam. O tendință similară a fost observată și pentru înălțime și viteza creșterii în înălțime, dar nu au fost semnificative statistice. Modificările legate de creștere nu au fost semnificative clinic și nici nu au dus la limitarea tratamentului. Alți factori de confuzie nu pot fi excluși.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Forma farmaceutică de comprimat filmat este bioechivalentă.

Profilul farmacocinetic al topiramă în comparație cu alte medicamente antiepileptice 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.

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

Absorbție

Topiramă se absoarbe rapid și în mod satisfăcător. După administrarea orală de 100 mg de topiramă 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 ^{14}C -topiramă administrat oral a fost de cel puțin 81%. Alimentele nu au avut niciun efect clinic semnificativ asupra biodisponibilității topiramă.

Distribuție

În general, o proporție de 13 până la 17% din topiramă este legată de proteinele plasmatice. S-a observat un situs de legare a topiramă, 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 glucuroconjugare, au fost izolați, caracterizați și identificați din plasmă, urină și 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.

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.

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.

Clearance-ul plasmatic și renal pentru topiramat sunt reduse la pacienții cu insuficiență renală ($\text{CL}_{\text{CR}} \leq 60$ ml/min), și clearance-ul plasmatic este scăzut la pacienții cu insuficiență renală în stadiul final al bolii. 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. Topiramatul este eliminat în mod eficace din plasmă prin hemodializă.

Clearance-ul plasmatic al topiramatului este scăzut la pacienții cu insuficiență hepatică de la moderată până la severă. 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, medicamentele antiepileptice 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 topiramatul are efecte teratogene la speciile studiate (șoareci, șobolani și iepuri). La șoareci, s-a observat o reducere a greutateii 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 greutateii 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 inhibitorilor de anhidrază carbonică, care nu au fost asociate cu malformații la om. Efectele asupra creșterii au fost exprimate și printr-o greutate scăzută la naștere și pe perioada de 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 trece de bariera placentară.

La șobolanii 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 histerotomieii.

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

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Manitol

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Amidon pregelatinizat L.M

Crospovidonă

Povidonă

Stearat de magneziu

Ceară Carnauba

Film, comprimate filmate 25 mg:

Hipromeloză (E464)

Lactoză monohidrat

Macrogol 4000

Dioxid de titan (E171)

Film, comprimate filmate 50 mg:

Hipromeloză (E464)

Lactoză monohidrat

Macrogol 4000

Talc

Propilenglicol

Dioxid de titan (E171)

Galben de chinolină (E104)

Film, comprimate filmate 100 mg:

Hipromeloză (E464)

Propilenglicol

Dioxid de titan (E171)

Galben amurg (E110)

Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Recipient multidoză din PEÎD : Nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

Blister din PVC-PE-PVDC/Al: [100 mg:] A nu se păstra la temperaturi peste 30° C.

[25 mg și 50 mg:] nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient multidoză din PEÎD cu plic cu desicant:

Fiecare ambalaj conține 60 comprimate filmate

Blister PVC-PE-PVDC/Al:

Fiecare ambalaj conține 28, 30 sau 60 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LANNACHER HEILMITTEL Ges.m.b.H

Schloßplatz 1, A-8502 Lannach, Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5529/2013/01-02-03-04

5530/2013/01-02-03-04

5531/2013/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Aprilie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023