

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete
TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete
TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete
TIRAMAT 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 25, 50, 100 ili 200 mg topiramata.
Za cjelovit popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tiramat 25 je bijela, okrugla, bikonveksna tableta.

Tiramat 50 je žuta, okrugla, bikonveksna tableta.

Tiramat 100 je narančasta, ovalna, bikonveksna tableta.

Tiramat 200 je ružičasta, ovalna, bikonveksna tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarnih generaliziranih napadaja, i s primarnim generaliziranim toničko-kloničkim napadajima.

Dodatno liječenje u djece u dobi od 2 godine i starije, adolescenata i odraslih s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije ili s primarnim toničko-kloničkim napadajima te za liječenje napadaja povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom.

Topiramat je indiciran u odraslih za profilaksu migrenske glavobolje nakon pažljive procjene drugih mogućnosti liječenja. Topiramat nije namijenjen za akutno liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Općenito

Preporučuje se liječenje započeti malom dozom i zatim je titrirati do djelotvorne doze. Doza i brzina titracije ovise o kliničkom odgovoru na terapiju.

Tablete se ne smiju lomiti. TIRAMAT tablete mogu se uzimati neovisno o obroku.

Za optimizaciju liječenja topiramatom nije potrebno pratiti koncentraciju lijeka u plazmi. Rijetko, ako se topiramat uvodi kao dodatna terapija fenitoinu, potrebno je prilagoditi dozu fenitoina kako bi se postigao optimalan klinički ishod. Uvođenje ili prekid liječenja fenitoinom

ili karbamazepinom kod bolesnika koji uzimaju topiramata može zahtijevati prilagodbu doze topiramata.

U bolesnika sa ili bez anamnestičkog podatka o epileptičkom napadu ili o epilepsiji, antiepileptici se, uključujući i topiramata, moraju postupno ukidati kako bi se smanjila mogućnost pojave napadaja ili povećane učestalosti napadaja. U kliničkim ispitivanjima, dnevna se doza smanjivala u tjednim razmacima za 50-100 mg u odraslih s epilepsijom te za 25-50 mg u odraslih koji su uzimali topiramata za prevenciju migrene u dozama do 100 mg/dan. U kliničkim ispitivanjima u djece liječenje topiramatom se postupno prekidalo tijekom razdoblja 2-8 tjedana.

Monoterapija epilepsije

Općenito

Kad se prekida istodobno liječenje drugim antiepilepticima, s ciljem nastavka liječenja topiramatom u monoterapiji, potrebno je razmotriti učinke ovoga postupka na kontrolu napadaja. Osim u slučajevima kada je neophodan nagli prekid istodobnog liječenja drugim antiepilepticima iz sigurnosnih razloga, prekid liječenja drugim antiepilepticima mora biti postupan, uz smanjenje jedne trećine doze svaka 2 tjedna.

Kad se prekida liječenje lijekovima koji induciraju enzime jetre, povećat će se razina topiramata u plazmi. Ako je to klinički indicirano, bit će potrebno smanjiti dozu topiramata.

Odrasli

Doza i titracija lijeka ovise o kliničkom odgovoru na terapiju. Liječenje treba započeti s 25 mg uvečer tijekom tjedan dana. Nakon toga, dnevnu dozu treba povećavati za 25-50 mg u razmacima od tjedan ili dva i uzimati je u dvije podijeljene doze. Ako bolesnik ne podnosi dobro preporučeni način titracije, povećanja doze mogu biti manja ili razmak između dva povećanja doze produljen.

Preporučena početna ciljna doza topiramata u monoterapiji u odraslih je 100 do 200 mg/dan, u dvije podijeljene doze. Najveća preporučena dnevna doza je 500 mg/dan, u dvije podijeljene doze. Neki bolesnici s refraktornim oblikom epilepsije podnosili su monoterapiju topiramatom i u dozama do 1000 mg/dan. Ove preporuke za doziranje odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije osobe s urednom funkcijom bubrega.

Pedijatrijska populacija (djeca starija od 6 godina)

Doza i brzina titracije lijeka u djece ovise o kliničkom odgovoru na terapiju. Liječenje djece starije od 6 godina treba započeti s 0,5 do 1 mg/kg uvečer tijekom prvog tjedna. Dozu treba povećavati u razmacima od tjedan ili dva za 0,5 do 1 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze. Ako dijete ne podnosi dobro navedeni način titracije, povećanja doze mogu biti manja ili razmak između dva povećanja doze produljen.

Preporučena početna ciljna doza topiramata u monoterapiji u djece starije od 6 godina je 100 mg/dan, ovisno o kliničkom odgovoru (približno 2,0 mg/kg/dan u djece u dobi 6-16 godina).

Dodatno liječenje epilepsije (parcijalni napadaji sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, primarni generalizirani toničko-klonički napadaji ili napadaji povezani s Lennox-Gastautovim sindromom).

Odrasli

Liječenje treba započeti s 25-50 mg uvečer tijekom tjedan dana. Postoje podatci o primjeni manjih početnih doza, iako to nije detaljno proučeno. U nastavku, doza se može povećavati u vremenskim razmacima od tjedan ili dva po 25-50 mg, a ukupna se doza primjenjuje u dvije podijeljene doze. Dobar terapijski učinak u nekih se bolesnika može postići jednokratnim doziranjem.

U kliničkim ispitivanjima dodatnog liječenja, 200 mg je bila najmanja učinkovita doza topiramata. Uobičajena dnevna doza je 200-400 mg, podijeljeno u dvije doze.

Ove preporuke za doziranje odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije osobe s urednom funkcijom bubrega (vidi poglavlje 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*).

Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 2 ili više godina)

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata kao dodatnog antiepileptika je približno 5-9 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze. Titraciju treba započeti s 25 mg (ili manje, na temelju raspona od 1 do 3 mg/kg/dan) uvečer tijekom prvog tjedna. Kako bi se postigao optimalni klinički učinak, dozu treba povećavati u razmacima od tjedan ili dva, za 1 do 3 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze.

Ispitivane su i dnevne doze do 30 mg/kg i djeca su ih općenito dobro podnosila.

Migrena

Odrasli

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata za prevenciju migrene je 100 mg, podijeljeno u dvije doze. Dozu treba postupno titrirati počevši s 25 mg uvečer tijekom prvog tjedna, nakon čega se doza postupno povećava po 25 mg/dan u razmacima od tjedan dana. Ako bolesnik ne podnosi dobro navedeni način titracije, razmak između dva povećanja doze može se produljiti. Neki su bolesnici imali dobar klinički učinak i uz ukupnu dnevnu dozu od 50 mg. Neki su bolesnici uzimali ukupnu dnevnu dozu lijeka i do 200 mg. U nekih bolesnika ova doza može imati dobar terapijski učinak, ali je potreban oprez zbog povećane vjerojatnosti nuspojava.

Pedijatrijska populacija

Topiramat se ne preporuča za liječenje ili prevenciju migrene u djece zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka.

Opće preporuke za doziranje u posebnim skupinama bolesnika

Zatajenje bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ($CL_{CR} \leq 60$ mL/min), topiramat treba oprezno primjenjivati jer je smanjen plazmatski i bubrežni klirens lijeka. Osobe s poznatim oštećenjem bubrežne funkcije mogu imati produljeno vrijeme potrebno za postizanje stanja dinamičke ravnoteže pri svakoj dozi lijeka.

U bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrežne funkcije, a s obzirom da se topiramat uklanja iz plazme hemodijalizom, u dane kada se provodi hemodijaliza potrebno je primijeniti dodatnu dozu topiramata, koja iznosi otprilike polovicu uobičajene dnevne doze. Dodatna doza lijeka treba se primijeniti u podijeljenim dozama na početku i po završetku postupka hemodijalize. Dodatna doza može se razlikovati ovisno o tipu opreme koji se koristi za dijalizu.

Zatajenje jetre

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije, topiramatom treba oprezno primjenjivati jer je klirens lijeka smanjen.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba s održanom funkcijom bubrega.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar i neku od pomoćnih tvari.

Profilaksa migrene u trudnica ili žena generativne dobi koje ne koriste učinkovitu metodu kontracepcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučajevima kada je medicinski opravdan nagli prekid liječenja topiramatom, potreban je odgovarajući liječnički nadzor (vidi poglavlje 4.2).

Kao što je slučaj i s drugim antiepilepticima, kod nekih je bolesnika uz primjenu topiramata moguć porast učestalosti napadaja ili pojava novih oblika napadaja. Ovakvi fenomeni mogu biti posljedica predoziranja, smanjene plazmatske koncentracije istodobno primijenjenog antiepileptika, progresije bolesti ili paradoksalnog učinka.

Tijekom uzimanja topiramata vrlo je važna odgovarajuća hidracija. Hidracija može smanjiti rizik pojave nefrolitijaze (vidi dolje). Odgovarajuća hidracija prije i tijekom aktivnosti, kao što su tjelovježba ili izloženost visokim temperaturama, može smanjiti rizik nuspojava povezanih s višim temperaturama (vidi poglavlje 4.8 *Nuspojave*).

Poremećaji raspoloženja/depresija

Tijekom liječenja topiramatom zabilježena je povećana incidencija poremećaja raspoloženja i depresije.

Suicid/suicidalne misli

Suicidalne misli i ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima zbog različitih indikacija. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptika pokazala je mali porast rizika suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam ovoga rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i uz topiramatom.

U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima topiramata, događaji povezani sa suicidom, poput suicidalnih misli, pokušaja suicida i samoga suicida dogodili su se uz učestalost od 0,5% u bolesnika liječenih topiramatom (46 od 8 652 liječenih bolesnika), što je približno 3 puta veća incidencija u usporedbi s placebo (0,2%; 8 od 4 045 liječenih bolesnika). Stoga se kod bolesnika moraju pratiti znakovi suicidalnih misli i ponašanja te je potrebno razmotriti odgovarajuće mjere liječenja. Bolesnike (i osobe koje o njima skrbe) potrebno je savjetovati da zatraže medicinsku pomoć kod pojave znakova suicidalnih misli ili ponašanja.

Nefrolitijaza

Neki bolesnici, osobito oni s predispozicijom za nefrolitijazu, mogu imati povećan rizik nastanka bubrežnih kamenaca i s njima povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bol u bubregu ili slabinama.

Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodno stvaranje kamenaca, nefrolitijazu u obiteljskoj anamnezi i hiperkalciuriju. Niti jedan od ovih čimbenika rizika ne može pouzdano predvidjeti nastajanje kamenaca tijekom liječenja topiramatom. Također, bolesnici koji istodobno uzimaju druge lijekove povezane s nefrolitijazom mogu imati povećani rizik.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre topiramatom treba primjenjivati oprezno jer kod njih klirens topiramata može biti smanjen.

Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Kod bolesnika koji su primali topiramatom zabilježen je sindrom koji se sastoji od akutne miopije povezane sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju naglo smanjenje oštine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalaz može pokazivati miopiju, smanjenu dubinu prednje očne sobice, hiperemiju (crvenilo) oka i povišen intraokularni tlak. Midrijaza može, ali i ne mora biti prisutna. Ovaj sindrom može biti udružen sa supracilijarnim izljevom i posljedičnim pomakom leće i šarenice prema naprijed, što dovodi do sekundarnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi se tipično javljaju unutar mjesec dana od početka liječenja topiramatom. Za razliku od primarnog glaukoma zatvorenog kuta, koji je rijedak u osoba mlađih od 40 godina, sekundarni glaukom zatvorenog kuta povezan s primjenom topiramata, prijavljen je i u djece i u odraslih. Liječenje uključuje prekid primjene topiramata, što je moguće prije prema procjeni nadležnog liječnika te odgovarajuće mjere sniženja intraokularnog tlaka. Ove mjere općenito dovode do pada intraokularnog tlaka.

Povišeni intraokularni tlak bilo koje etiologije, ukoliko se ne liječi, može dovesti do opasnih posljedica, uključujući i trajni gubitak vida.

Potrebno je procijeniti treba li bolesnika s anamnezom očnih bolesti liječiti topiramatom.

Metabolička acidoza

Hiperkloremična metabolička acidoza bez anionskog procjepa (npr. pad razine bikarbonata u serumu ispod normalnih vrijednosti, u odsutnosti respiratorne alkalozije) povezuje se s liječenjem topiramatom. Ovaj pad razine bikarbonata u serumu posljedica je inhibicijskog učinka topiramata na bubrežnu karboanhidrazu. Općenito, pad razine bikarbonata zbiva se rano na početku liječenja topiramatom, iako se može javiti bilo kada tijekom liječenja. Ovaj pad je obično blag do umjeren (u prosjeku razina bikarbonata prosječno padne za oko 4 mmol/l pri dnevnoj dozi topiramata od 100 mg ili više u odraslih, odnosno približno 6 mg/kg u djece). Rijetko, u nekih bolesnika pad razine bikarbonata iznosio je ispod 10 mmol/l. Stanja ili liječenje koji stvaraju predispoziciju prema acidozi (npr. bolesti bubrega, teški respiratorni poremećaji, epileptički status, proljev, kirurški zahvat, ketogena dijeta ili neki lijekovi) mogu uz topiramatom dodatno sniziti razinu bikarbonata.

Kronična metabolička acidoza povećava rizik nastanka bubrežnih kamenaca te može potencijalno dovesti do osteopenije.

Kronična metabolička acidoza u djece može smanjiti brzinu rasta. Učinak topiramata na rast i posljedice povezane s kostima nije detaljno istražen ni u djece, niti u odraslih.

Ovisno o postojećim poremećajima, uz terapiju topiramatom preporučuje se odgovarajuće praćenje serumske razine bikarbonata. Ako se pojavi i perzistira metabolička acidoza, treba razmotriti smanjenje doze topiramata ili postupno prekinuti liječenje.

Topiramat je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika sa stanjima ili liječenjem koji predstavljaju čimbenike rizika za razvoj metaboličke acidoze.

Dodaci prehrani

Pojedini bolesnici mogu gubiti na tjelesnoj težini tijekom liječenja topiramatom. Preporučuje se praćenje tjelesne težine u bolesnika koji uzimaju topiramat. U bolesnika koji mršave tijekom liječenja topiramatom treba razmisliti o dodacima prehrani ili o povećanom unosu hrane.

Intolerancija laktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, nedostatka laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s ostalim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj topiramata na druge antiepileptike

Dodatak topiramata drugim antiepilepticima (fenitoinu, karbamazepinu, valproičnoj kiselini, fenobarbitonu, primidonu) nema utjecaja na njihove koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, osim u pojedinih bolesnika, u kojih dodatak topiramata fenitoinu može dovesti do porasta koncentracije fenitoina u plazmi. Ovo je vjerojatno posljedica inhibicije specifične izoforme enzima citokroma (CYP2C19). Stoga je potrebno svim pacijentima koji uzimaju fenitoin, a pokazuju kliničke znakove ili simptome toksičnosti, kontrolirati razinu fenitoina u plazmi.

Farmakokinetičko ispitivanje interakcija u bolesnika s epilepsijom pokazalo je kako dodavanje topiramata lamotriginu nije imalo utjecaja na koncentraciju lamotrigina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, kod doze topiramata od 100 do 400 mg/dan. Također, nije bilo promjene u koncentraciji topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže tijekom ili nakon prekida liječenja lamotriginom u prosječnoj dozi od 327 mg/dan.

Topiramat inhibira enzim CYP2C19 i može utjecati na koncentraciju drugih lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzima (npr. diazepam, imipramin, moklobemid, progvanil, omeprazol).

Utjecaj drugih antiepileptika na topiramat

Fenitoin i karbamazepin smanjuju koncentraciju topiramata u plazmi. Dodavanje ili ukidanje fenitoina ili karbamazepina tijekom liječenja topiramatom može zahtijevati prilagodbu doze topiramata. Dozu treba postupno titrirati do postizanja kliničkog učinka.

Dodavanje ili ukidanje valproične kiseline ne dovodi do klinički značajnih promjena koncentracije topiramata u plazmi pa prilagodba njegove doze nije potrebna.

Rezultati ovih interakcija sažeti su u sljedećoj tablici:

Istodobno primijenjeni antiepileptik	Koncentracija antiepileptika	Koncentracija topiramata
Fenitoin	↔**	↓
Karbamazepin	↔	↓
Valproična kiselina	↔	↔
Fenobarbiton	↔	NI
Primidon	↔	NI
Lamotrigin	↔	↔

↔ = Nema utjecaja na koncentraciju u plazmi (promjena ≤ 15%)

** = Koncentracija u plazmi raste u pojedinih bolesnika

↓ = Koncentracija u plazmi pada

NI = Nije ispitano

Ostale interakcije lijekova

Digoksin

U studiji s jednokratnom primjenom lijeka, površina ispod krivulje (AUC) digoksina smanjena je za 12% uz istodobnu primjenu topiramata. Klinička važnost navedene interakcije nije utvrđena. Kada se topiramat dodaje ili prekida u bolesnika koji uzimaju digoksin, treba obratiti pozornost na rutinsko određivanje koncentracije digoksina u serumu.

Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS-a)

Istodobna primjena topiramata i alkohola te drugih depresora SŽS-a nije ispitana tijekom kliničkih ispitivanja. Ne preporučuje se istodobna primjena topiramata s alkoholom i drugim depresorima središnjeg živčanog sustava.

Gospina trava (Hypericum perforatum)

Prilikom istodobne primjene topiramata i Gospine trave postoji rizik smanjenja koncentracije topiramata u plazmi, s posljedičnim gubitkom učinkovitosti. Nema kliničkih studija koje bi ispitale ove potencijalne interakcije.

Oralni kontraceptivi

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija u zdravih žena uz istodobnu primjenu kombiniranog oralnog kontraceptiva koji sadrži 1 mg noretindrona (NET) i 35 µg etinilestradiola (EE), topiramat u dozi 50 do 200 mg/dan bez istodobnih drugih lijekova nije bio povezan sa statistički značajnim promjenama u prosječnoj bioraspoloživosti (AUC) bilo koje komponente oralnog kontraceptiva. U drugoj je studiji bioraspoloživost EE-a bila statistički značajno manja pri dozama topiramata od 200, 400 i 800 mg/dan (18%, 21% i 30%), u bolesnica s epilepsijom kojima je topiramat bio dodatno liječenje uz valproičnu kiselinu. U obje studije, topiramat (50-200 mg/dan u zdravih žena i 200-800 mg/dan u bolesnica s epilepsijom) nije značajno utjecao na bioraspoloživost NET-a. Premda je postojao o dozi ovisan pad bioraspoloživosti EE-a pri dozama između 200-800 mg/dan (u bolesnica s epilepsijom), nije bilo značajne o dozi ovisne promjene bioraspoloživosti EE-a pri dozama 50-200 mg/dan (u zdravih žena). Klinička važnost ovih promjena nije poznata. U bolesnica koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive i

topiramatom mora se uzeti u obzir smanjenje kontracepcijske učinkovitosti i češće pojave probojnog krvarenja. Bolesnice koje uzimaju kontraceptive koji sadrže estrogene, treba upozoriti da prijave svako odstupanje od uobičajenog menstrualnog krvarenja. Kontracepcijski učinak može biti smanjen čak i u odsutnosti probojnog krvarenja.

Litij

U zdravih je dobrovoljaca uočeno smanjenje (18% AUC) sistemske raspoloživosti litija tijekom istodobne primjene s topiramatom u dozi 200 mg/dan. U bolesnika s bipolarnim poremećajem, farmakokinetika litija nije bila promijenjena tijekom liječenja topiramatom u dozama od 200 mg/dan; međutim, uočen je porast sistemske bioraspoloživosti (26% AUC) nakon primjene topiramata u dozama do 600 mg/dan. Razinu litija potrebno je pratiti ako se primjenjuje istodobno s topiramatom.

Risperidon

Ispitivanja interakcija lijekova nakon pojedinačne doze provedena kod zdravih dobrovoljaca i ispitivanja interakcija nakon ponovljenih doza kod bolesnika s bipolarnim poremećajem dale su slične rezultate. Kada se risperidon primjenjivao s topiramatom u dozama koje su se povećavale (100, 250 i 400 mg/dan), primijećeno je smanjenje bioraspoloživosti risperidona (primijenjenog u dozama od 1 do 6 mg/dan) za 16% pri dozi topiramata od 250 mg/dan i 33% pri dozi topiramata od 400 mg/dan. Međutim, kada se risperidon primjenjivao sam ili u kombinaciji s topiramatom, razlike u bioraspoloživosti aktivne komponente nisu bile statistički značajne. Uočene su minimalne promjene farmakokinetike aktivnih komponenti (risperidon i 9-hidroksirisperidon), a nije bilo promjena u farmakokinetici samog 9-hidroksirisperidona. Nije bilo značajnih razlika u bioraspoloživosti aktivne tvari i aktivnih metabolita risperidona niti topiramata. Kada se topiramatom dodavao postojećoj terapiji risperidonom (1-6 mg/dan), štetni događaji su bili češći nego prije njegovog uvođenja (90% češći pri dozi topiramata od 250 mg i 54% češći pri dozi od 400 mg). Najčešće zabilježeni štetni događaji kada je topiramatom dodan risperidonu bili su: somnolencija (27% i 12%), parestezije (22% i 0%) i mučnina (18% i 9%), ovisno o dozi.

Hidroklorotiazid (HKTZ)

U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenivala farmakokinetika hidroklorotiazida (25 mg svakih 24 h) i topiramata (96 mg svakih 12 h) u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene. Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako se C_{max} topiramata u plazmi povećava za 27%, a AUC za 29%, kada se topiramatu dodaje hidroklorotiazid. Nije poznata klinička važnost navedene interakcije. Dodavanje hidroklortiazida topiramatu možda može zahtijevati prilagodbu doze topiramata. Istodobna primjena topiramata nema značajan utjecaj na farmakokinetiku hidroklorotiazida u stanju dinamičke ravnoteže. Laboratorijski nalazi pokazuju smanjenje koncentracije kalija nakon primjene hidroklorotiazida ili topiramata, što je bilo izraženije nakon istodobne primjene ova dva lijeka.

Metformin

U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenivala farmakokinetika metformina i topiramata u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Rezultati su pokazali da se srednja C_{max} i srednji AUC_{0-12h} metformina povećavaju za 18%, odnosno 25%, dok srednji CL/F pada za 20%, kada se

metformin primjenjuje istodobno s topiramatom. Topiramata nije utjecao na t_{max} metformina. Klinička važnost učinka topiramata na farmakokinetiku metformina nije jasna. Čini se da je plazmatski klirens topiramata smanjen kada se uzima istodobno s metforminom. Opseg promjene klirensa nije poznat. Klinička važnost učinka metformina na farmakokinetiku topiramata nije jasna.

Kada se započinje ili prekida primjena topiramata u bolesnika koji uzimaju metformin, treba pažljivo pratiti je li šećerna bolest odgovarajuće kontrolirana.

Pioglitazon

U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenivala farmakokinetika topiramata i pioglitazona u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Zamijećeno je smanjenje $AUC_{\tau,ss}$ pioglitazona za 15%, bez promjene $C_{max,ss}$. Ova promjena nije bila statistički značajna. Također, zamijećen je pad $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ aktivnog hidroksi-metabolita za 13%, odnosno 16% te pad $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ aktivnog keto-metabolita za 60%. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata. Kada se topiramata dodaje pioglitazonu ili pioglitazon topiramatu, treba pažljivo pratiti je li šećerna bolest odgovarajuće kontrolirana.

Glibenklamid

U bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti provedeno je ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenivala farmakokinetika glibenklamida (5 mg/dan) i topiramata (150 mg/dan) u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Zamijećen je pad AUC_{24} glibenklamida za 25% tijekom primjene topiramata. Sistemska bioraspoloživost aktivnih metabolita bila je smanjena za 13% u slučaju 4-*trans*-hidroksigliburida (M1), odnosno 15% u slučaju 3-*cis*-hidroksigliburida (M2). Farmakokinetika topiramata u stanju dinamičke ravnoteže bila je nepromijenjena pri istodobnom uzimanju glibenklamida

Kada se topiramata dodaje glibenklamidu ili glibenklamid topiramatu, treba pažljivo pratiti je li šećerna bolest odgovarajuće kontrolirana.

Drugi oblici interakcija

Lijekovi koji povećavaju sklonost nastaku nefrolitijaze

Istodobna primjena topiramata i drugih lijekova koji povećavaju sklonost nefrolitijazi može dovesti do povećanog rizika nefrolitijaze. Tijekom primjene topiramata primjenu takvih lijekova treba izbjegavati jer mogu stvoriti fiziološke uvjete koji povećavaju rizik nastanka bubrežnih kamenaca.

Valproična kiselina

Istodobna primjena topiramata i valproične kiseline povezana je s hiperamonijemijom sa ili bez encefalopatije u bolesnika koji nisu imali nuspojave pri zasebnoj primjeni ova dva lijeka. U većini slučajeva, simptomi i znakovi su se povukli nakon prekida primjene jednog od ova dva lijeka. Ova nuspojava nije posljedica farmakokinetičke interakcije. Nije utvrđena povezanost hiperamonijemije s primjenom topiramata u monoterapiji ili kombinacije topiramata s drugim antiepilepticima.

Dodatna ispitivanja farmakokinetičkih interakcija

Provedena su klinička ispitivanja kako bi se utvrdile potencijalne farmakokinetičke interakcije između topiramata i drugih lijekova. Promjene u vršnoj koncentraciji (C_{max}) i površini ispod

krivulje (AUC), kao posljedica interakcija, prikazane su u sljedećoj tablici. Drugi stupac (Koncentracija istovremeno primijenjenog lijeka) opisuje što se događa s koncentracijom lijeka navedenog u prvom stupcu kada mu se doda topiramata. Treći stupac (Koncentracija topiramata) opisuje kako istovremena primjena lijeka navedenog u prvom stupcu utječe na koncentraciju topiramata.

Tablica. Sažetak rezultata dodatnih ispitivanja farmakokinetičkih interakcija

Istodobno primijenjen lijek	Koncentracija istodobno primijenjenog lijeka ^a	Koncentracija topiramata ^a
amitriptilin	↔ 20% povećanje C _{max} i AUC metabolita nortriptilina	NI
dihidroergotamin (oralni i supkutani)	↔	↔
haloperidol	↔ 31% povećanje AUC reduciranog metabolita	NI
propranolol	↔ 17% povećanje C _{max} 4-OH-propranolola (TPM 50 mg svakih 12 sati)	9 % i 16% povećanje C _{max} 9% i 17% povećanje AUC (40 i 80 mg propranolola svakih 12 sati)
sumatriptan (oralni i supkutani)	↔	NI
pizotifen	↔	↔
diltiazem	25% pad AUC diltiazema i 18% pad DEA-e, i ↔ za DEM*	20% povećanje AUC
venlafaksin	↔	↔
flunarizin	16% povećanje AUC (TPM 50 mg svakih 12 sati) ^b	↔

^a % promjene srednjeg C_{max} ili AUC kod monoterapije

↔ = Nema utjecaja na C_{max} i AUC (≤15% promjene) djelatne tvari

NI = Nije ispitano

*DEA = dezacetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem

^b AUC flunarizina povećala se za 14 % u ispitanika koji su uzimali samo flunarizin.

Povećanje bioraspoloživosti može se pripisati nakupljanju tijekom postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

TPM=topiramata

4.6 Trudnoća i dojenje

Topiramata se pokazao teratogenim u miševa, štakora i zečeva. U štakora topiramata prelazi placentarnu barijeru.

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja o primjeni topiramata u trudnica. Podatci iz registra trudnoća pokazuju kako možda postoji povezanost između primjene topiramata

tijekom trudnoće i prirođenih malformacija (npr. kraniofacijalni defekti, poput rascjepa usne ili nepca, hipospadija te anomalije raznih organskih sustava). Navedena povezanost je uočena i kod monoterapije topiramatom i kod primjene topiramata u kombinaciji s drugim antiepilepticima. Ove podatke treba tumačiti uz oprez jer je potrebno više podataka kako bi se utvrdio povećani rizik za nastanak malformacija.

Također, podaci iz ovakvih registara i ostalih ispitivanja upućuju da, u usporedbi s monoterapijom, postoji povećani rizik teratogenih učinaka kod primjene kombinacije antiepileptika..

Preporuča se da žene reproduktivne dobi koriste odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja topiramatom.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se topiramat izlučuje u mlijeko. Izlučivanje topiramata u mlijeko kod žena nije ispitano u kontroliranim ispitivanjima. Ograničena opažanja ukazuju na znatno izlučivanje topiramata u ženinom mlijeku. Budući da se veliki broj lijekova izlučuje u mlijeko kod žena, potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje topiramatom, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku (vidi poglavlje 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*).

Primjena u liječenju epilepsije

Tijekom trudnoće, topiramat se može propisati tek nakon što je žena u potpunosti upoznata s poznatim rizicima nekontrolirane epilepsije na tijek trudnoće, kao i potencijalnim rizicima djelovanja lijeka na plod.

Primjena u prevenciji migrene

Topiramat je kontraindiciran tijekom trudnoće te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuće mjere zaštite od trudnoće (vidi poglavlje 4.3 *Kontraindikacije* i 4.5 *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Topiramat djeluje na središnji živčani sustav te može izazvati pospanost, omaglicu i slične simptome. Također može izazvati smetnje vida i/ili zamućen vid. Ove nuspojave mogu potencijalno biti opasne u bolesnika koji upravljaju vozilom ili rade na stroju, osobito dok pojedini bolesnik ne stekne iskustvo s navedenim lijekom.

Nema provedenih ispitivanja o učincima topiramata na sposobnost upravljanja vozilom i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sigurnost primjene topiramata ocijenjena je na temelju baze podataka o kliničkim ispitivanjima, u koju je uključen 4111 bolesnik iz 20 dvostruko slijepih ispitivanja (3182 ispitanika na topiramatu i 929 na placebo) te 2847 bolesnika iz 34 otvorena ispitivanja, gdje se topiramat davao kao dodatno liječenje u slučajevima primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, parcijalnih napadaja, napadaja povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom ili kao monoterapija za novodijagnosticiranu epilepsiju ili prevenciju migrene. Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine. Nuspojave identificirane tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet (označene s “*”) prikazane su u tablici.

Učestalost je definirana prema kategorijama: vrlo često (>10%), često ($\geq 1\%$ i <10%), manje često ($\geq 0.1\%$ i <1%), rijetko ($\geq 0.01\%$ i <0.1%) i nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Najučestalije nuspojave (one s incidencijom većom od 5% i većom od one uočene u placebo-skupini u barem jednoj indikaciji u dvostruko-slijepim kontroliranim ispitivanjima s topiramatom) bile su: anoreksija, smanjen apetit, bradifrenija, depresija, poremećaji verbalne komunikacije, nesanica, poremećaj koordinacije, poremećaj pažnje, omaglica, disartrija, disgeuzija, hipoestezija, letargija, poremećaj pamćenja, nistagmus, parestezije, somnolencija, tremor, diplopija, zamagljen vid, proljev, mučnina, umor, razdražljivost i gubitak na tjelesnoj težini.

Pedijatrijska populacija

Nuspojave koje su prijavljene dvostruko češće u djece nego u odraslih u dvostruko-slijepim kliničkim ispitivanjima uključuju: smanjen apetit, povećan apetit, hiperkloremičnu acidozu, hipokalijemiju, abnormalno ponašanje, agresiju, apatiju, inicijalnu insomniju, suicidalne misli, poremećaj pažnje, letargiju, poremećaj cirkadijarnog ritma spavanja, lošu kvalitetu sna, pojačano suzenje, sinusnu bradikardiju, nenormalno osjećanje i poremećaj hoda.

Nuspojave koje su zabilježene u djece, ali ne i u odraslih u dvostruko slijepim kontroliranim ispitivanjima uključuju: eozinofiliju, psihomotornu hiperaktivnost, vrtoglavicu, povraćanje, hipertermiju, pireksiju i poremećaj učenja.

Tablica 1. Nuspojave topiramata

Organski sustav	Nuspojave i njihova učestalost
<i>Pretrage</i>	<i>Vrlo često</i> : smanjenje tjelesne mase. <i>Često</i> : povećanje tjelesne mase.* <i>Manje često</i> : kristaluriya, odstupanja u testu tandemskog hoda, smanjen broj leukocita. <i>Rijetko</i> : sniženi bikarbonati u krvi.
<i>Srčani poremećaji</i>	<i>Manje često</i> : bradikardija, sinus bradikardija, palpitacije.
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Često</i> : anemija. <i>Manje često</i> leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija. <i>Rijetko</i> : neutropenija.*
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	<i>Vrlo često</i> : parestezija, somnolencija, omaglica. <i>Često</i> : poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, amnezija, kognitivni poremećaj, psihijatrijski poremećaj, odstupanja u psihomotoričkim sposobnostima, konvulzije, poremećaj koordinacije, tremor, letargija, hipoestezija,

	<p>nistagmus, dizgeuzija, poremećaj ravnoteže, dizartrija, intencijski tremor, sedacija</p> <p><i>Manje često:</i> smanjena razina svijesti, grand malkonvulzije, oštećenje vidnog polja, kompleksni parcijalni napadi, poremećaj govora, psihomotorna hiperaktivnost, sinkopa, poremećaj osjeta, hipersalivacija, hipersomnija, afazija, ponavljajući govor, hipokineza, diskineza, posturalna omaglica, loša kvaliteta spavanja, osjećajžarenja, gubitak osjeta, parosmija, cerebelarni sindrom, disestezija, hipogeuzija, stupor, nespretnost, aura, ageuzija, disgrafija, disfazija, periferna neuropatija, presinkopa, distonija, formikacija (osjećaj mravinjanja pod kožom).</p> <p><i>Rijetko:</i> apraksija, poremećaj cirkadijarnog ritma spavanja, hiperestezija, hiposmija, anosmija, esencijalni tremor, akinezija, neodgovaranje na podražaje.</p>
<i>Poremećaji oka</i>	<p><i>Često:</i> zamagljen vid, diplopija, poremećaj vida.</p> <p><i>Manje često:</i> smanjena vidna oštrina, skotomi, miopija*, neuobičajeniosjet u oku*, suhoća očiju, fotofobija, blefarospazam, pojačanalakrimacija, fotopsija, midrijaza, prezbiopija.</p> <p><i>Rijetko:</i> jednostrana sljepoća, prolazna sljepoća, glaukom, poremećaj akomodacije, promjenjena percepcija vidne dubine, scintilirajući skotomi, edem vjeđa*, noćna sljepoća, ambliopija.</p> <p><i>Nepoznato:</i> glaukom zatvorenog kuta*, makulopatija, poremećaj pokretanja oka.</p>
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	<p><i>Često:</i> vrtoglavica, tinitus, bol u uhu.</p> <p><i>Manje često:</i> gluhoća, jednostrana gluhoća, neurosenzorna gluhoća, nelagoda u uhu, oštećenje sluha.</p>
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	<p><i>Često:</i> dispneja, epistaksa, nazalna kongestija, rinoreja.</p> <p><i>Manje često:</i> dispneja u naporu, hipersekrecija paranazalnih sinusa, disfonija.</p>

<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	<p><i>Vrlo često:</i> mučnina, proljev.</p> <p><i>Često:</i> povraćanje, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, abdominalna bol, suha usta, nelagoda u želucu, oralna parestezija, gastritis, nelagoda u trbuhu.</p> <p><i>Manje često:</i> pankreatitis, flatulencija, gastroezofagealni refluks, bol u donjem dijelu abdomena, oralna hipoestezija, krvarenje iz gingive, abdominalna distenzija, nelagoda u epigastriju, abdominalna osjetljivost, hipersalivacija, bol u ustima, zadah, glosodinija.</p>
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	<p><i>Često:</i> nefrolitijaza, polakizurija, dizurija.</p> <p><i>Manje često:</i> mokraćni kamenci, urinarna inkontinencija, hematurija, urgentna mikcija, renalne kolike, bubrežna bol.</p> <p><i>Rijetko:</i> kamenci u mokraćovodu, renalna tubularna acidoza.*</p>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<p><i>Često:</i> alopecija, osip, svrbež.</p> <p><i>Manje često:</i> anhidroza, hipoestezija lica, urtikarija, eritem, generalizirani svrbež, makularni osip, diskoloracija kože, alergijski dermatitis, oteklina lica.</p> <p><i>Rijetko:</i> Stevens-Johnsonov sindrom*, <i>erythema multiforme*</i>, neuobičajenimiris kože, periorbitalni edem*, lokalizirana urtikarija</p> <p><i>Nepoznato:</i> toksična epidermalna nekroliza.*</p>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	<p><i>Često:</i> artralgiya, mišićni spazmi, mialgija, trzanje mišića, mišićna slabost, mišićno-koštana bol u prsima.</p> <p><i>Manje često:</i> oticanje zglobova*, mišićnokoštana ukočenost, bol u slabinama, umor mišića.</p> <p><i>Rijetko:</i> osjećaj nelagode u udovima.*</p>
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	<p><i>Često:</i> anoreksija, smanjen apetit.</p> <p><i>Manje često:</i> metabolička acidoza, hipokalijemija, pojačan apetit, polidipsija</p> <p><i>Rijetko:</i> hiperkloremična acidoza.</p>
<i>Infekcije i infestacije</i>	<p><i>Vrlo često:</i> nazofaringitis.*</p>
<i>Krvožilni poremećaji</i>	<p><i>Manje često:</i> hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo, valunzi.</p> <p><i>Rijetko:</i> Raynaudov fenomen.</p>

<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	<p><i>Vrlo često:</i> umor.</p> <p><i>Često:</i> pireksija, opće loše osjećanje, astenija, razdražljivost, poremećaj hoda i ravnoteže, slabost.</p> <p><i>Manje često:</i> hipertermija, žeđanje, simptomi koji nalikuju gripi*, tromost, hladnoća u perifernim dijelovima tijela, osjećaj pijanstva, razdražljivost.</p> <p><i>Rijetko:</i> otekline lica, kalcinoza.</p>
<i>Socijalne okolnosti</i>	<i>Manje često:</i> poteškoće u učenju.
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	<p><i>Često:</i> preosjetljivost.</p> <p><i>Nepoznato:</i> alergijski edem*, konjunktivalni edem.*</p>
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	<i>Manje često:</i> poremećaj erekcije, seksualna disfunkcija.
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	<p><i>Vrlo često:</i> depresija.</p> <p><i>Često:</i> bradifrenija, insomnija, poremećaj ekspresivnog govora, anksioznost, konfuzija, dezorijentiranost, agresija, promijenjeno raspoloženje, agitiranost, promjene raspoloženja, depresivno raspoloženje, ljutnja, neuobičajeno ponašanje.</p> <p><i>Manje često:</i> suicidalne misli, pokušaj suicida, halucinacije, psihotični poremećaj, slušne i vizualne halucinacije, apatija, gubitak spontanog govora, poremećaj spavanja, afektivna labilnost, smanjen libido, nemir, plačljivost, disfemija, euforično raspoloženje, paranoja, perseveracija, napadaji panike, suženje, poremećaj čitanja, inicijalna insomnija, afektivna zaravnjenost, neuobičajeno razmišljanje, gubitak libida, ravnodušnost, srednja insomnija, dekoncentriranost, prerano jutarnje buđenje, panične reakcije, povišeno raspoloženje.</p> <p><i>Rijetko:</i> manija, anorgazmija, panični poremećaj, poremećaj spolnog uzbuđenja, osjećaj očaja*, poremećaj orgazma, hipomanija, smanjen osjećaj orgazma.</p>

* Spontano prijavljene nuspojave nakon stavljanja lijeka na tržište. Učestalost je izračunata na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi predoziranja

Zabilježeni su slučajevi predoziranja topiramatom. Znakovi i simptomi predoziranja uključuju: konvulzije, pospanost, govorne smetnje, zamucenje vida, diplopiju, oslabljenu mentalnu aktivnost, letargiju, poremećaj koordinacije, stupor, hipotenziju, bol u abdomenu, agitaciju, omaglicu i depresiju. U većini slučajeva kliničke posljedice nisu bile teške, ali su zabilježeni smrtni slučajevi nakon predoziranja kombinacijom više lijekova među kojima je bio i topiramat. Predoziranje topiramatom može dovesti do teške metaboličke acidoze. (vidi poglavlje 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*).

Liječenje predoziranja

U slučaju akutnog predoziranja, ako je lijek nedavno progutan, želudac se mora odmah isprazniti ispiranjem ili izazivanjem povraćanja. Pokazalo se kako aktivni ugljen apsorbira topiramat *in vitro*. Liječenje podrazumijeva odgovarajuće potporne mjere, a bolesnik mora biti dobro hidriran. Topiramat se učinkovito odstranjuje iz organizma hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptik, ATK šifra: N03AX11

Topiramat je sulfatom supstituiran monosaharid. Točan mehanizam kojim topiramat ostvaruje svoj antiepileptički učinak i prevenira pojavu migrene je nepoznat. Elektrofiziološka i biokemijska ispitivanja na kulturi neurona otkrila su tri svojstva koja mogu doprinijeti antiepileptičkom učinku topiramata.

Topiramat blokira ponovljeno izbijanje akcijskih potencijala uzrokovano produljenom depolarizacijom neurona na način ovisan o vremenu, što upućuje na blokadu natrijevih kanala ovisnu o njihovom stanju (otvoreni ili zatvoreni). Topiramat povećava frekvenciju kojom gama-aminobutirat (GABA) aktivira GABA_A receptore te povećava sposobnost GABA-e da inducira utok kloridnih iona u neurone, što znači da topiramat pojačava aktivnost ovog inhibicijskog neurotransmitera.

Flumazenil, antagonist benzodiazepinskih receptora, ne blokira ovaj učinak niti topiramat produljuje vrijeme tijekom kojega je ionski kanal otvoren, što predstavlja razliku između topiramata i barbiturata, koji moduliraju GABA_A receptore.

Budući da se antiepileptički profil topiramata značajno razlikuje od benzodiazepina, on možda modulira podtipove GABA_A receptora koji su neosjetljivi na benzodiazepine. Topiramat antagonizira sposobnost kainata da aktivira kainat/AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiselina) podtipove receptora za ekscitacijske aminokiseline (za glutamat), ali bez očitog učinka na učinak N-metil-D-aspartat (NMDA) na NMDA podtipove receptora. Ovi učinci topiramata su ovisni o koncentraciji u rasponu od 1 do 200 μM, s najmanjom aktivnošću zabilježenom uz 1-10 μM.

Također, topiramat inhibira neke izoenzime karboanhidraze. Ovaj farmakološki učinak topiramata je puno slabiji od učinka acetazolamida, poznatog inhibitora karboanhidraze, i ne predstavlja bitnu komponentu antiepileptičkog učinka topiramata.

U ispitivanjima na životinjama, topiramata pokazuje antikonvulzivnu aktivnost kod maksimalnih elektrošokom izazvanih napadaja (engl. *maximal electroshock seizure, MES*) u štakora i miševa, a učinkovit je i u modelu epilepsije kod glodavaca, koji uključuje toničke napadaje, napadaje slične apsansu u štakora sa spontanom epilepsijom, kao i toničke i kloničke napadaje inducirane u štakora podražajem amigdala ili općom ishemijom. Topiramata je vrlo slabo učinkovit u blokiranju kloničkih napadaja koji su inducirani antagonistom GABA_A receptora, pentilenetrazolom.

Ispitivanja na miševima koji su istodobno primali topiramata i karbamazepin ili fenobarbiton pokazuju sinergističku antikonvulzivnu aktivnost, dok kombinacija s fenitoinom pokazuje dodatnu antikonvulzivnu aktivnost. U dobro kontroliranim ispitivanjima u kojima se dodaje lijek postojećoj terapiji, nije bila dokazana povezanost između najniže koncentracije topiramata u plazmi i njegovog kliničkog učinka. Nema dokaza o pojavi tolerancije na topiramata u ljudi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profil topiramata u usporedbi s drugim antiepilepticima pokazuje dugo poluvrijeme lijeka u plazmi, linearnu farmakokinetiku, klirens pretežno putem bubrega, odsutnost značajnijeg vezivanja na bjelančevine plazme i nedostatak klinički važnih aktivnih metabolita.

Topiramata nije potentan induktor enzima koji metaboliziraju lijekove, može se uzimati neovisno o obroku, a rutinsko praćenje koncentracije topiramata u plazmi nije potrebno. U kliničkim ispitivanjima topiramata, nije bilo jasne povezanosti između koncentracije lijeka u plazmi i njegove djelotvornosti ili nuspojava.

Apsorpcija

Topiramata se brzo i dobro apsorbira. Nakon oralne primjene 100 mg topiramata u zdravih ispitanika, srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) iznosila je 1,5 µg/ml, a postignuta je unutar 2 do 3 sata (T_{max}).

Mjerenjem radioaktivnosti izlučene u mokraći pokazalo se kako je srednji opseg apsorpcije doze od 100 mg ¹⁴C-topiramata najmanje 81%. Nije zabilježen klinički značajan utjecaj hrane na bioraspodjelu topiramata.

Raspodjela

Općenito, 13-17% topiramata veže se na bjelančevine plazme. Uočeno je mjesto za vezivanje topiramata u/na eritrocitima malog kapaciteta, koje je zasićeno kod koncentracije u plazmi iznad 4 µg/ml. Volumen raspodjele je varijabilan ovisno o dozi. Za jednokratne doze lijeka u rasponu od 100 do 1200 mg izmjeren je srednji prividni volumen distribucije 0,80-0,55 l/kg. Postoji utjecaj spola na volumen distribucije, a u žena vrijednosti iznose otprilike 50% vrijednosti u muškaraca. Ovo se pripisuje većem postotku tjelesne masti u žena, ali nema kliničke posljedice.

Metabolizam

U zdravih dobrovoljaca topiramata se ne metabolizira značajno (svega oko 20%). Metabolizira se do 50% kod bolesnika koji istodobno primaju druge antiepileptike, koji su poznati induktori jetrenih enzima. Iz plazme, urina i stolice čovjeka izolirano je, opisano i identificirano šest metabolita koji nastaju procesom hidrosilacije, hidrolize i glukuronidacije. Svaki metabolit

predstavlja manje od 3% ukupne radioaktivnosti koja se izlučuje nakon primjene ^{14}C -topiramata. Testirana su dva metabolita koja u najvećoj mjeri zadržavaju strukturu topiramata, ali su pokazala slab ili nikakav antikonvulzivni učinak.

Izlučivanje

Kod čovjeka je glavni put izlučivanja nepromijenjenog topiramata i njegovih metabolita putem bubrega (najmanje 81% doze). Otprilike 66% doze ^{14}C -topiramata izlučilo se nepromijenjeno u urinu unutar 4 dana. Nakon primjene topiramata dva puta dnevno, srednji bubrežni klirens lijeka iznosio je 18 ml/min za dozu 50 mg, i 17 ml/min za dozu 100 mg. Postoje dokazi o bubrežnoj tubularnoj reapsorpciji topiramata. Ovo potkrijepljuju ispitivanja na štakorima u kojima se topiramat davao zajedno s probenecidom, što je dovelo do značajnog povećanja bubrežnog klirensa topiramata. Ukupno gledavši, nakon oralne primjene topiramata plazmatski klirens iznosi 20-30 ml/min.

Topiramat pokazuje nisku interindividualnu varijabilnost koncentracija u plazmi i stoga i predvidivu farmakokinetiku. Kod zdravih ispitanika, u rasponu jednostrukih oralnih doza od 100 do 400 mg, farmakokinetika topiramata je linearna, uz konstantan plazmatski klirens i o dozi ovisan porast površine ispod krivulje koncentracije lijeka u plazmi. Bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom potrebno je 4 do 8 dana da bi postigli koncentraciju topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Srednja vršna koncentracija (C_{\max}) u plazmi zdravih ispitanika nakon višekratnog oralnog doziranja, u dozi dva puta 100 mg dnevno, iznosila je 6,76 $\mu\text{g/ml}$. Nakon višekratne primjene topiramata u dozi 50-100 mg dva puta dnevno, srednje poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosilo je približno 21 sat.

Primjena višestrukih doza topiramata, 100 do 400 mg dva puta dnevno, u kombinaciji s fenitoinom i karbamazepinom, pokazuje porast koncentracije topiramata u plazmi koji je proporcionalan dozi.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina $\leq 60\text{ml/min}$) smanjen je klirens iz plazme i bubrežni klirens, a u bolesnika u terminalnom stadiju bolesti bubrega smanjen je klirens iz plazme. Zbog toga se očekuju veće koncentracije topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže za doze primijenjene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u usporedbi s bolesnicima s urednom funkcijom bubrega. Topiramat se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom.

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre smanjen je klirens topiramata iz plazme.

U starijih osoba bez bolesti bubrega klirens topiramata iz plazme je nepromijenjen.

Pedijatrijska populacija (farmakokinetika do 12 godina starosti)

Kao i kod odraslih kod kojih se topiramat primjenjuje kao dodatno liječenje, farmakokinetika topiramata kod djece je linearna, uz klirens neovisan o dozi i koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže proporcionalnu dozi. Djeca, međutim, imaju veći klirens i kraće poluvrijeme eliminacije. Posljedično, koncentracije u plazmi nakon primjene iste doze topiramata (u mg/kg tjelesne težine) kod djece mogu biti niže nego kod odraslih. Kao i kod odraslih, istodobna primjena antiepileptika koji induciraju mikrosomalne enzima jetre smanjuje koncentraciju topiramata u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Iako su u nekliničkim ispitivanjima utjecaja topiramata na fertilitet toksične doze za životinje oba spola bile niske (8 mg/kg/dan), nije bilo učinka na plodnost mužjaka i ženki štakora, sve do doze 100 mg/kg/dan.

U pretkliničkim ispitivanjima, topiramat je pokazao teratogene učinke kod ispitivanih vrsta (kod miševa, štakora i kunića). U mišjih je fetusa zbog toksičnog učinka na gravidne ženke došlo do smanjenja tjelesne mase fetusa i smanjenog okoštavanja skeleta pri dozi 500 mg/kg/dan. Ukupan broj malformacija fetusa u miševa bio je povećan kod svih ispitivanih skupina koje su primale topiramat (20, 100 i 500 mg/kg/dan).

U štakora su već kod doze 20 mg/kg/dan uočeni o dozi ovisni toksični učinci na majku i embrij/fetus (smanjena masa fetusa i/ili okoštavanje skeleta), dok su teratogeni učinci (malformacije udova i prstiju) bili uočeni kod doze 400 mg/kg/dan i više. U kunića je o dozi ovisna toksičnost za majke uočena već kod 10 mg/kg/dan, a embriofetalna toksičnost, u vidu povećane smrtnosti, kod 35 mg/kg/dan, dok su teratogeni učinci (malformacije rebra i kralješnice) uočeni kod doze 120 mg/kg/dan.

Teratogeni učinci uočeni kod štakora i kunića bili su slični onima viđenim kod inhibitora karboanhidraze, koji se ne povezuju s malformacijama u čovjeka. Kod potomstva ženki štakora kod kojih je primijenjen topiramat u dozi 20 ili 100 mg/kg/dan tijekom gravidnosti i laktacije, bio je naznačen učinak na rast, u vidu niže težine pri okotu i tijekom laktacije. U štakora topiramat prolazi placentarnu barijeru.

Kod mladih štakora je svakodnevna oralna primjena topiramata u dozama do 300 mg/kg/dan tijekom razdoblja razvoja koje odgovara ranom djetinjstvu, djetinjstvu i adolescenciji, dovela do toksičnih učinaka sličnih onima kod odraslih životinja (smanjeno uzimanje hrane, smanjen prirast tjelesne težine, centrolobularna hepatocelularna hipertrofija). Nije bilo značajnih učinaka na rast dugih kostiju (tibija) ili mineralnu gustoću kosti (femur), razvoj prije odbijanja i reproduktivni razvoj, neurološki razvoj (uključujući procjene memorije i učenja), parenje i plodnost te parametre za hysterotomiju.

U bateriji *in vitro* i *in vivo* testova za procjenu mutagenosti, topiramat nije pokazao genotoksični potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra

Celuloza, mikrokristalična
Manitol,
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Škrob, prethodno geliran
Krospovidon
Povidon
Magnezijev stearat
Karnauba vosak

Film ovojnica

TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Laktoza hidrat

Makrogol/PEG 4000

TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Laktoza hidrat

Makrogol/PEG 4000

Talk

Propilenglikol

Quinoline yellow (E104)

TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Propilenglikol

Sunset yellow (E110)

TIRAMAT 200 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Laktoza hidrat

Makrogol/PEG 4000

Željezov oksid, crveni i žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

TIRAMAT 25 mg, 50 mg i 100 mg filmom obložene tablete: Čuvati pri temperaturi do 30°C.

TIRAMAT 200 mg filmom obložene tablete: Nema posebnih uvjeta za čuvanje.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

TIRAMAT 25 i 50 mg filmom obložene tablete: 60 (2 x 30) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete: 60 (3 x 20) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

TIRAMAT 200 mg filmom obložene tablete: 60 (5 x 12) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

H A L M E D

08 - 09 - 2011

ODOBRENO

6. 6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za zbrinjavanje lijeka
Nema posebnih naputaka.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5, 48 000 Koprivnica, Hrvatska

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete (60 x 25 mg)	UP/I-530-09/07-01/281
TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete (60 x 50 mg)	UP/I-530-09/07-01/282
TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete (60 x 100 mg)	UP/I-530-09/07-01/283
TIRAMAT 200 mg filmom obložene tablete (60 x 200 mg)	UP/I-530-09/07-01/284

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete (60 x 25 mg)	27. 11. 2007.
TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete (60 x 50 mg)	27. 11. 2007.
TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete (60 x 100 mg)	27. 11. 2007.
TIRAMAT 200 mg filmom obložene tablete (60 x 200 mg)	27. 11. 2007.

Datum zadnje obnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA
Rujan, 2011

H A L₂ M E D
08 - 09 - 2011
ODOBRENO