

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA:

TOPAMAX 25 mg filmom obložene tablete

TOPAMAX 50 mg filmom obložene tablete

TOPAMAX 100 mg filmom obložene tablete

TOPAMAX 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV:

1 TOPAMAX 25 mg filmom obložena tableta sadržava 25 mg topiramata

1 TOPAMAX 50 mg filmom obložena tableta sadržava 50 mg topiramata

1 TOPAMAX 100 mg filmom obložena tableta sadržava 100 mg topiramata

1 TOPAMAX 200 mg filmom obložena tableta sadržava 200 mg topiramata

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat

Tableta od 25 mg sadrži 30,85 mg laktoza hidrata,

Tableta od 50 mg sadrži 61,70 mg laktoza hidrata,

Tableta od 100 mg sadrži 123,40 mg laktoza hidrata,

Tableta od 200 mg sadrži 43,50 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari: vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK:

Filmom obložena tableta

Izgled tablete:

TOPAMAX 25mg filmom obložene tablete su bijele okrugle s oznakom „TOP“ na jednoj strani i „25“ na drugoj strani.

TOPAMAX 50 mg filmom obložene tablete su svijetlo žute okrugle s oznakom „TOP“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

TOPAMAX 100 mg filmom obložene tablete su žute okrugle s oznakom „TOP“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

TOPAMAX 200 mg filmom obložene tablete su roze okrugle s oznakom „TOP“ na jednoj strani i „200“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4. 1. Terapijske indikacije

Topamax je kao monoterapija indiciran kod odraslih bolesnika, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarno generaliziranih napadaja te kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

Topamax je indiciran kao dodatni lijek u liječenju djece od 2 godine i starije, adolescenata i odraslih bolesnika s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije te kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja i za liječenje napadaja vezanih uz Lennox-Gastaut sindrom.

Topamax je indiciran kod odraslih bolesnika u prevenciji migrenskih glavobolja nakon pažljive procjene mogućih drugih načina liječenja. Topiramata nije namijenjen za akutno liječenje.

4. 2. Doziranje i način primjene

Općenito

Preporučuje se da se liječenje započne niskim dozama nakon čega slijedi titracija do postizanja učinkovite doze. Doza i titracija moraju se temeljiti na kliničkom odgovoru.

Topamax je dostupan u obliku filmom obloženih tableta koje se ne smiju lomiti.

Kako bi se postigla optimalna doza Topamaxa, nije potrebno određivati koncentraciju lijeka u plazmi. U rijetkim slučajevima, dodatak topiramata fenitoinu može zahtijevati prilagodbu doze fenitoina kako bi se postigao optimalni klinički ishod. Dodavanje ili ukidanje fenitoina i karbamazepina, kao dodatnog liječenja uz Topamax, može zahtijevati prilagodbu doze Topamaxa.

Topamax se može uzimati neovisno o obrocima hrane.

Kod bolesnika sa ili bez epilepsije ili napadaja u povijesti bolesti, antiepileptici, uključujući i topiramata, moraju se postupno ukidati kako bi se smanjio potencijal za napadaje ili povećanje učestalosti napadaja. U kliničkim ispitivanjima, dnevna doza bila je smanjivana u tjednim intervalima za 50-100 mg kod odraslih bolesnika s epilepsijom te za 25-50 mg kod odraslih bolesnika koji su primali topiramata u dozi do 100 mg/dnevno za prevenciju migrene. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, doza topiramata je postupno smanjivana tijekom perioda od 2-8 tjedana.

Monoterapija epilepsije

Općenito

Prilikom ukidanja konkomitantnih antiepileptika kako bi se postigla monoterapija Topamaxom, potrebno je razmotriti moguće učinke na kontrolu napadaja. Osim u slučaju kada je iz sigurnosnih razloga potrebno naglo ukidanje nekog konkomitantnog antiepileptičkog lijeka, preporučuje se postupno smanjivanje doze konkomitantnog antiepileptika i to za jednu trećinu doze svaka 2 tjedna.

Kada se ukidaju lijekovi koji su induktori enzima, razina topiramata će porasti. Smanjenje doze Topamaxa (topiramata) može biti potrebno ako je klinički indicirano.

Odrasli

Doza i titracija moraju se temeljiti na kliničkom odgovoru. Titraciju je potrebno započeti s 25 mg navečer tijekom 1 tjedna. Nakon toga, u razmacima od jednog ili dva tjedna, doza se mora

povećavati za 25-50 mg/dnevno, primijenjeno u dvije podijeljene doze. Ukoliko ovakva titracija doze nije podnošljiva za bolesnika, povećanja doze mogu biti manja ili razmak između dva povećanja doze duži.

Preporučena početna ciljna doza topiramata kao monoterapije kod odraslih je 100 mg/dnevno do 200 mg/dnevno primijenjeno u dvije podijeljene doze. Maksimalna preporučena dnevna doza je 500 mg/dnevno primijenjeno u dvije podijeljene doze. Neki bolesnici s refraktornim oblicima epilepsije podnosili su monoterapiju topiramata u dozi od 1000 mg/dnevno. Ove preporuke za doziranje odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije, u odsutnosti podležeće bolesti bubrega.

Pedijatrijska populacija (djeca starija od 6 godina)

Doze i titracija moraju se temeljiti na kliničkom odgovoru. Liječenje djece starije od 6 godina, potrebno je započeti s 0.5 do 1 mg/kg tjelesne težine navečer kroz prvi tjedan. Nakon toga, doza se mora povećavati u razmacima od jednog ili dva tjedna, za 0.5 do 1 mg/kg/dnevno, primijenjeno u dvije podijeljene doze. Ukoliko dijete ne može podnijeti ovakav način titracije, povećanja doze mogu biti manja ili razmak između dva povećanja doze duži.

Preporučena početna ciljna doza topiramata kao monoterapije kod djece starije od 6 godina je 100 mg/dnevno ovisno o kliničkom odgovoru (što je oko 2mg/kg/dnevno za djecu u dobi od 6 do 16 godina).

Dodatna terapija epilepsije (parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarnih generaliziranih napadaja, primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja ili napadaja vezanih uz Lennox-Gastaut ov sindrom).

Odrasli

Liječenje je potrebno započeti s 25-50 mg navečer tijekom jednog tjedna. Zabilježeno je korištenje i nižih početnih doza, ali to nije bilo sistematski proučeno. Nakon toga, u razmacima od jednog ili dva tjedna, dozu je potrebno povećavati za 25-50 mg/dan, primijenjeno u dvije podijeljene doze. Kod nekih bolesnika može se postići djelotvornost davanjem lijeka jednom dnevno.

U kliničkim ispitivanjima kao dodatna terapija, minimalna učinkovita doza bila je 200 mg dnevno. Uobičajena dnevna doza je 200-400 mg podijeljeno u dvije doze.

Ove preporuke za doziranje odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije, u odsutnosti podležeće bolesti bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (djeca od 2 godine i starija)

Preporučena ukupna dnevna doza Topamaxa (topiramata) kao dodatnog lijeka, je oko 5-9 mg/kg/dnevno, podijeljeno u dvije doze. Titraciju je potrebno započeti s 25 mg (ili manje, temeljeno na rasponu doze od 1-3 mg/kg/dnevno) navečer kroz prvi tjedan. Dozu se mora povećavati u razmacima od jednog ili dva tjedna, za 1-3 mg/kg/ dnevno (podjeljeno u dvije doze), da bi se postigao optimalni klinički odgovor.

Ispitivane su dnevne doze do 30 mg/kg/dnevno i općenito su se dobro podnosile.

Migrena

Odrasli

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata za prevenciju migrene je 100 mg na dan, podijeljeno u dvije doze. Dozu je potrebno titrirati počevši od 25 mg navečer tijekom prvog tjedna, nakon čega se doza povećava postupno po 25 mg/dan, u razmacima od jednog tjedna. Ukoliko ovakva titracija nije podnošljiva za bolesnika, moguće je razmak između dva povećanja doze produljiti.

Kod nekih bolesnika i ukupna dnevna doza od 50 mg/dan može biti dovoljna za zadovoljavajuće rezultate liječenja. Bolesnici su dobivali ukupnu dnevnu dozu do 200 mg/dnevno. Ova doza može nekim bolesnicima biti od koristi, međutim preporučuje se oprez obzirom na povećanu incidenciju nuspojava.

Pedijatrijska populacija

Primjena Topamaxa (topiramata) u prevenciji migrene kod djece se ne preporučuje s obzirom da nedostaju podaci o sigurnosti i djelotvornosti.

Opće preporuke za doziranje Topamaxa kod posebnih skupina bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ($CL_{CR} \leq 70\text{mL/min}$) topiramat je potrebno davati s oprezom, jer je klirens topiramata iz plazme i bubrega smanjen. Osobama s poznatim oštećenjem funkcije bubrega može biti potrebno dulje vrijeme za postizanje stanja dinamičke ravnoteže kod svake doze. Preporučuje se pola uobičajene početne doze i doze održavanja. (vidjeti dio 5.2).

Kod bolesnika koji boluju od završnog stadija zatajenja bubrega, obzirom da se topiramat uklanja iz plazme hemodijalizom, potrebno je na dan hemodijalize primijeniti dodatnu dozu Topamaxa koja je približno jednaka polovici dnevne doze. Dodatnu dozu potrebno je primijeniti podijeljenu u dvije doze, na početku i na kraju hemodijalize. Dodatna doza može varirati ovisno o vrsti opreme koja se koristi za dijalizu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre potreban je oprez kod doziranja obzirom da je klirens topiramata snižen.

Stariji bolesnici

Kod starije populacije prilagodba doze nije potrebna ukoliko je očuvana funkcija bubrega.

4. 3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na bilo koji sastojak ovog lijeka.

Prevencija migrene kod trudnica ili kod žene generativne dobi koje ne koriste učinkovitu metodu kontracepcije.

4. 4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U situacijama kada je potrebno medicinski opravdano brzo ukidanje topiramata, preporučuje se primjereno praćenje bolesnika (za detalje vidjeti dio 4.2).

Kao i uz druge antiepileptike, kod nekih bolesnika uz topiramata se mogu javiti učestaliji napadaji ili napadaji novog tipa. Ovaj fenomen može biti posljedica predoziranja, sniženja plazmatske koncentracije antiepileptika u istodobnoj terapiji, progresije bolesti ili tzv. efekta paradoksa.

Vrlo je važna primjerena hidracija dok se uzima topiramata. Hidracija može smanjiti rizik od nefrolitijaze (vidjeti niže). Primjerena hidracija prije i tijekom aktivnosti, poput vježbanja ili izlaganja višim temperaturama, može smanjiti rizik od nuspojava povezanih s višim temperaturama (vidjeti dio 4.8)

Oligohidroza

Bila je prijavljena oligohidroza (smanjeno znojenje), povezano s uzimanjem topiramata. Smanjeno znojenje i hipertermija (povišenje tjelesne temperature), mogu se javiti posebno u mlađe djece izložene visokoj temperaturi okoliša.

Promjena raspoloženja / depresija

Povećana incidencija poremećaja raspoloženja i depresije bila je primijećena za vrijeme liječenja topiramatom.

Suicid / suicidalne misli

Kod bolesnika liječenih antiepilepticima pri različitim indikacijama, prijavljene su suicidalne misli i ponašanje. Meta-analizom randomiziranih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika pokazano je malo povećanje rizika suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam rizika nije poznat i postojeći podatci ne isključuju mogućnost povišenja rizika s topiramatom.

U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima topiramata, događaji vezani uz suicid (suicidalne misli, pokušaji suicida i suicid) imali su učestalost 0.5% kod bolesnika liječenih topiramatom (46 slučajeva od 8652 liječenih bolesnika) i skoro tri puta veću incidenciju u bolesnika na topiramatu u odnosu na placebo (0.2%; 8 slučajeva od 4045 liječenih bolesnika).

Stoga je bolesnike potrebno pratiti radi znakova suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti primjereno liječenje. Bolesnicima (i njegovateljima) je potrebno savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

Nefrolitijaza

Kod nekih bolesnika, posebice kod onih s predispozicijom za nefrolitijazu, može biti povećan rizik stvaranja bubrežnog kamena te pratećih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bol u bubregu ili slabinama.

Faktori rizika za nefrolitijazu uključuju prethodno stvaranje kamenaca, nefrolitijazu u obiteljskoj anamnezi i hiperkalciuriju. Temeljem postojanja bilo kojeg od ovih faktora rizika ne može se pouzdano predvidjeti da će tijekom liječenja topiramatom doći do stvaranja kamenaca. Uz to, kod bolesnika koji uzimaju i druge lijekove povezane s nefrolitijazom može postojati dodatni povećan rizik.

Smanjena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ($CL_{CR} \leq 70$ mL/min) topiramata je potrebno davati s oprezom, budući da im je smanjen klirens topiramata iz plazme i bubrega. Za posebne preporuke o doziranju u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, vidjeti dio 4.2, *Oštećenje bubrega*.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre topiramatom se mora davati s oprezom, budući da kod njih klirens topiramata može biti smanjen.

Akutna miopija i sekundarni glaukom uskog kuta

U bolesnika koji su uzimali topiramatom, prijavljen je sindrom koji uključuje akutnu miopiju povezanu sa sekundarnim glaukomom uskog kuta. Simptomi uključuju nastup naglog smanjenja oštine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalaz može uključivati miopiju, smanjenu dubinu prednje očne sobice, hiperemiju (crvenilo) oka i povišenje intraokularnog tlaka. Midrijaza može i ne mora biti prisutna. Ovaj sindrom može biti udružen s supracilijarnom efuzijom i posljedičnim pomakom leće i šarenice što rezultira sekundarnim glaukomom uskog kuta. Simptomi se tipično pojavljuju unutar mjesec dana od početka uzimanja topiramata. Za razliku od primarnog glaukoma uskog kuta, koji je rijedak prije 40-te godine, sekundarni glaukom uskog kuta koji je povezan s topiramatom bio je prijavljen kako u odraslih tako i u djece. Liječenje uključuje prekid uzimanja topiramata, što je brže moguće prema procjeni liječnika te odgovarajuće mjere da bi se snizio intraokularni tlak. Ove mjere uglavnom dovode do snižavanja očnog tlaka.

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

Potrebna je procjena treba li bolesnika s poremećajem oka u povijesti bolesti liječiti topiramatom.

Metabolička acidoza

Hiperkloremična metabolička acidoza, bez anionskog procjepa (npr. pad razine bikarbonata u serumu ispod normalnih vrijednosti, bez prisutnosti respiratorne alkaloze), povezana je s liječenjem topiramatom. Navedeno sniženje razine nivoa bikarbonata u serumu nastaje zbog inhibicijskog učinka topiramata na bubrežnu karboanhidrazu. Uobičajeno se sniženje razine bikarbonata javlja na početku liječenja, iako može se dogoditi u bilo kojem trenutku njegove primjene. Sniženje razine bikarbonata uobičajeno je malo do umjereno (prosječno smanjenje od oko 4 mmol/l pri dnevnoj dozi od 100 mg ili više kod odraslih, odnosno oko 6 mg/kg na dan kod djece). Pad vrijednost ispod 10 mmol/L rijetko je primijećen. Stanja ili liječenje koji predisponiraju nastanku acidoze (npr. bolest bubrega, teške tegobe respiratornog sustava, epileptički status, dijareja, kirurški zahvati, ketogene dijete ili lijekovi) mogu dodatno pojačati učinke topiramata na smanjenje razine bikarbonata.

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

Kronična metabolička acidoza kod djece može smanjiti brzinu rast. Učinak topiramata na rast i na kosti kod djece i odraslih nije sustavno proučavan.

Ovisno o podležecim poremećajima, odgovarajuća procjena, uključujući mjerenje razine bikarbonata u serumu, preporučuju se tijekom liječenja topiramatom. Ukoliko su prisutni znakovi ili simptomi (Kussmaulovo duboko disanje, dispneja, anoreksija, mučnina, povraćanje, prevelik umor, tahikardija ili aritmija) koji upućuju na metaboličku acidozu, preporučuje se mjerenje bikarbonata u serumu.

Ukoliko se metabolička acidoza razvije i nastavi, potrebno je razmisliti o smanjenju doze ili prekidu liječenja topiramatom (smanjenje doze mora biti postupno).

Topiramatom je potrebno primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa stanjima ili liječenjima koja predstavljaju faktor rizika za pojavu metaboličke acidoze.

Oštećenje kognitivne funkcije

Kognitivno oštećenje kod epilepsije je multifaktorijalno, a uzrok može biti postojeća etiologija, epilepsija ili liječenje antiepilepticima. U literaturi su zabilježeni slučajevi oštećenja kognitivne funkcije u odraslih bolesnika liječenih topiramatom što je zahtijevalo smanjenje doze ili prekid liječenja. Međutim, ispitivanja kognitivnih ishoda u djece koja se liječe topiramatom su nedostatna, a njegovo se djelovanje u tom smislu tek treba razjasniti.

Dodaci prehrani

Kod nekih bolesnika, koji se liječe topiramatom, može doći do gubitka tjelesne težine. Preporučuje se pratiti gubitak tjelesne težine kod bolesnika koji uzimaju topiramatom. Kod bolesnika koji gube na težini dok uzimaju topiramatom, potrebno je razmotriti uvođenje dijetalne nadopune ili povećanja unosa hrane.

Netolerancija laktoze

Topamax tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktoze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4. 5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj Topamaxa na druge antiepileptike

Dodatak Topamaxa drugim antiepilepticima (fenitoinu, karbamazepinu, valproatnoj kiselini, fenobarbitalu, primidonu) nema utjecaja na njihove koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, osim kod pojedinih bolesnika kod kojih dodatak Topamaxa fenitoinu može dovesti do porasta koncentracija fenitoina u plazmi. Ovo je vjerojatno posljedica inhibicije specifične polimorfne izoforme enzima (CYP2C19). Zbog toga kod svakog bolesnika na fenitoinu koji pokazuje kliničke znakove ili simptome toksičnosti potrebno je odrediti razine fenitoina.

Farmakokinetičko ispitivanje interakcije kod bolesnika s epilepsijom, pokazalo je da dodatak topiramata lamotriginu nije imao utjecaja na koncentraciju lamotrigina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže pri dozama topiramata od 100 do 400 mg/dan. Osim toga, nije bilo promjene koncentraciji topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže tijekom ili nakon isključenja lamotrigina iz primjene (prosječna doza 327 mg/dan).

Topiramatom inhibira enzim CYP 2C19 te može međudjelovati s ostalim supstancama koje se metaboliziraju putem tog enzima (npr. diazepam, imipramin, moklobemid, progvanil, omeprazol).

Utjecaj drugih antiepileptika na Topamax

Fenitoin i karbamazepin snižavaju koncentraciju topiramata u plazmi. Dodavanje ili ukidanje fenitoina ili karbamazepina uz liječenje Topamaxom može zahtijevati prilagodbu njegove doze. Ovo je potrebno provesti titracijom doze do postizanja kliničkog učinka.

Dodavanje ili ukidanje valproatne kiseline ne dovodi do klinički značajnih promjena koncentracije Topamaxa u plazmi, stoga ne nameće potrebu za prilagodbu njegove doze.

Rezultati ovih interakcija sažeti su u slijedećoj tablici:

Istovremeno primijenjeni antiepileptik	Koncentracija antiepileptika	Koncentracija Topamaxa
<i>Fenitoin</i>	↔**	↓
<i>Karbamazepin</i>	↔	↓

<i>Valproatna kiselina</i>	↔	↔
<i>Lamotrigin</i>	↔	↔
<i>Fenobarbital</i>	↔	NI
<i>Primidon</i>	↔	NI

↔ = Nema utjecaja

** = Kod pojedinih bolesnika koncentracije u plazmi rastu

↓ = Koncentracije u plazmi padaju

NI = Nije ispitano

Interakcije s ostalim lijekovima

Digoksin

U ispitivanju s jednom dozom, površina ispod krivulje koncentracije (AUC) digoksina u plazmi smanjila se za 12% uslijed istodobne primjene Topamaxa. Kliničko značenje ovog opažanja nije utvrđeno. Kada se Topamax dodaje ili ukida kod bolesnika liječenih digoksinom, veliku pažnju potrebno je posvetiti rutinskom praćenju razine digoksina u plazmi.

Depresori središnjeg živčanog sustava

Istodobno uzimanje Topamaxa i alkohola ili drugih tvari sedativnog djelovanja nije ispitano u kliničkim ispitivanjima. Ne preporučuje se istodobna primjena Topamaxa s alkoholom ili drugim SŽS depresorima.

*Gospina trava (*Hypericum perforatum*)*

Kada se topiramatom uzima istodobno s Gospinom travom može se uočiti rizik smanjenja koncentracije u plazmi koji rezultira gubitkom djelotvornosti. Nisu provedena klinička ispitivanja u kojima se procjenjivala ova potencijalna interakcija.

Oralni kontraceptivi

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcije na zdravim ženama, uz istodobno primijenjen kombinirani oralni kontraceptiv koji sadrži 1 mg noretindrona (NET) i 35 µg etinilestradiola (EE), Topamax davan bez prisutnosti drugih lijekova u dozama od 50 do 200 mg/dnevno, nije bio povezan sa statistički značajnom promjenom srednje raspoloživosti (AUC) bilo koje komponente oralnog kontraceptiva. U drugom ispitivanju, kada je Topamax primijenjen kao dodatna terapija (u dozama od 200, 400 i 800 mg/dnevno) bolesnicima s epilepsijom koje su liječene valproatnom kiselinom, izloženost etinilestradiola (EE) značajno je smanjena (18%, 21% i 30%, ovisno o dozi Topamaxa). U oba ispitivanja, Topamax (50-200mg/dnevno u zdravih dobrovoljaca i 20-800mg/dnevno kod epileptičnih bolesnika) nije imao značajan utjecaj na izloženost noretindronu (NET-u). Unatoč o dozi ovisnog smanjenja izloženosti EE pri dozama 200-800 mg/dnevno (kod bolesnica s epilepsijom), statistički značajne promjene izloženosti EE pri dozama od 50-200mg/dnevno (kod zdravih dobrovoljaca) nije bilo. Klinički značaj primijećenih promjena nije poznata.

Mogućnost smanjene djelotvornosti kontraceptiva te povećana mogućnost probojnog krvarenja, mora se uzeti u obzir kod bolesnica koje uz Topamax uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Bolesnice koje uzimaju oralni kontraceptiv koji sadrži estrogen, mora se savjetovati da prijave bilo kakvu promjenu u ciklusu krvarenja. Djelotvornost kontraceptiva može biti smanjena i bez prisutstva probojnog krvarenja.

Litij

Kod zdravih dobrovoljaca, bilo je primijećeno smanjenje (18% na AUC) sistemske izloženosti litiju tijekom istodobnog uzimanja topiramata 200 mg/dan. Kod bolesnika s bipolarnim poremećajem, farmakokinetika litija bila je nepromijenjena tijekom liječenja s topiramatom u dozi 200 mg/dan. Unatoč tome primijećena je povećana sistemska izloženost (26% na AUC) nakon primjene topiramata u dozi 600 mg/dan. Potrebno je pratiti razinu litija pri istodobnoj primjeni s topiramatom.

Risperidon

Ispitivanja interakcija lijekova provedena uz primjenu jedne doze kod zdravih dobrovoljaca ili više doza kod bolesnika s bipolarnim poremećajem polučila su slične rezultate. Kada se risperidon primijenjuje (u dozama od 1 do 6 mg/dnevno) istodobno s dozama topiramata koje se povećavaju od 100, 250 i 400 mg/dan, primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti risperidona (16% i 33% pri stanju dinamičke ravnoteže AUC pri dozama topiramata 250 i 400 mg/dan). Nije bilo klinički značajne razlike u sistemske izloženosti risperidona (ukupna aktivna komponenta) samog ili u kombinaciji s topiramatom. Primijećena su minimalna odstupanja u farmakokinetici ukupne aktivne komponente (risperidon i 9-hidroksirisperidon), a odstupanja u farmakokinetici 9-hidroksirisperidona nije bilo.

Nije bilo značajnih razlika u sistemske izloženosti ukupne aktivne komponente risperidona ili topiramata. Kada je topiramat dodan postojećoj terapiji risperidona (1-6 mg/dnevno), štetni događaji su prijavljeni učestalije nego prije uvođenja topiramata (250-400 mg/dnevno) (90% u odnosu na 54%). Najčešće prijavljeni štetni događaji kada je topiramat dodan terapiji risperidona bila su somnolencija (27% i 12%), parestezija (22% i 0%) i mučnina (18% u odnosu na 9%).

Hidroklortiazid (HCTZ)

U ispitivanju interakcije lijekova provedenom na zdravim dobrovoljcima procijenjena je farmakokinetika hidroklortiazida (25 mg svaka 24h) i topiramata (96 mg svakih 12h) kada su primijenjeni u monoterapiji ili istodobno. Rezultati ispitivanja ukazuju da se C_{max} topiramata povećava 27% i AUC 29% kada je hidroklortiazid dodan topiramat. Klinički značaj ovih promjena nije poznat, unatoč tome, dodavanje hidroklortiazida topiramat može zahtijevati prilagodbu doze topiramata. Konkomitantna primjena topiramata nema značajan utjecaj na farmakokinetiku hidroklortiazida u stanju dinamičke ravnoteže. Klinički laboratorijski rezultati ukazuju na sniženje kalija u serumu nakon primjene topiramata ili hidroklortiazida. Sniženje je bilo veće kada su topiramat i hidroklortiazid bili primijenjeni u kombinaciji.

Metformin

U ispitivanju interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima, ocjenjivane su plazmatske koncentracije metformina i topiramata u stanju dinamičke ravnoteže, kada je metformin davan u monoterapiji, odnosno u kombinaciji s topiramatom. Rezultati su pokazali da se srednji C_{max} i srednji AUC_{0-12h} metformina povećavaju za 18%, odnosno 25%, dok srednji CL/F pada za 20% kada se metformin daje istodobno s topiramatom. Topiramat nije utjecao na t_{max} metformina. Klinički značaj učinka topiramata na farmakokinetiku metformina je nejasan. Čini se da je plazmatski klirens oralno primijenjenog topiramata smanjen kada se uzima s metforminom. Opseg ove promjene klirensa je nepoznat. Klinički značaj učinka metformina na farmakokinetiku topiramata je nejasan.

Kada se Topamax uvodi u ili ukida u bolesnika koji su na terapiji metforminom, potrebno je pažljivo obratiti pozornost na rutinsko praćenje stupanja kontrole dijabetičkog poremećaja.

Pioglitazon

U ispitivanjima interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima, praćena je farmakokinetika u stanju dinamićke ravnoteže topiramata i pioglitazona kada su primijenjeni u monoterapiji ili istodobno. Primijećeno je 15% sniženje $AUC_{\tau,ss}$ pioglitazona bez promjena u $C_{max,ss}$. Ove promjene nisu bile statistićki znaćajne. Jednako tako, primijećeno je 13% i 16% sniženje $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ aktivnog hidroksi metabolita kao i 60% sniženje $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ aktivnog keto metabolita. Klinićki znaćaj ovih rezultata nije poznat. Kada se Topamax dodaje pioglitazonu ili se pioglitazon dodaje Topamaxu, potrebno je paćljivo obratiti pozornost na rutinsko praćenje stupanja kontrole dijabetićkog poremećaja.

Glibenklamid

U ispitivanjima interakcije lijekova na bolesnicima koji boluju od dijabetesa tipa 2, praćena je farmakokinetika u stanju dinamićke ravnoteže glibenklamida (5 mg/dan) kada je primijenjen u monoterapiji ili istodobno s topiramatom (150 mg/dan). Kada je primijenjen s topiramatom, došlo je do 25% sniženja AUC_{24} glibenklamida. Sistemska izloženost aktivnih metabolita, 4-*trans*-hidroksi-glibenklamida (M1) i 3-*cis*-hidroksiglibenklamida (M2), bila je smanjena 13 odnosno 15%. Farmakokinetika u stanju dinamićke ravnoteže topiramata ostala je nepromijenjena uz istodobnu primjenu glibenklamida.

Kada se topiramat dodaje glibenklamidu ili glibenklamid dodaje topiramatu, potrebno je paćljivo obratiti pozornost na rutinsko praćenje stupnja kontrole dijabetićkog poremećaja.

Drugi oblici interakcija

Tvari koji predisponiraju razvoj nefrolitijaze

Ukoliko se uzima istodobno sa drugim lijekovima koji stvaraju predispoziciju za nefrolitijazu, Topamax moće povećati rizik nefrolitijaze. Tijekom primjene Topamaxa ovakve lijekove potrebno je izbjećavati, jer mogu stvoriti uvjete koji povećavaju rizik stvaranja bubrećnih kamenaca.

Valproatna kiselina

Istodobno uzimanje topiramata i valproatne kiseline, u bolesnika koji su podnosili obje terapije pojedinaćno, bilo je povezano s hiperamonemijom s ili bez encefalopatije. U većini slućajeva, simptomi i znakovi su prestali s prestankom uzimanja bilo kojeg od lijekova. Ova nuspojava nije nastala zbog farmakokinetićke interakcije. Povezanost hiperamonemije s topiramatom kada se uzima kao monoterapija ili istodobno s drugim antiepilepticima, nije ustanovljena.

Hipotermija, definirana kao nenamjerno smanjenje središnje temperature tijela $<35^{\circ}\text{C}$, povezana s istodobnom primjenom topiramata i valproatne kiseline (VPA) prijavljena je i vezano s i bez hiperamonemije. Ova nuspojava u bolesnika koji istodobno uzimaju topiramat i valproat moće se pojaviti nakon zapoćinjanja lijećenja topiramatom ili nakon povećanja dnevne doze topiramata.

Dodatna farmakokinetićka ispitivanja interakcije lijekova

Provedena su klinićka ispitivanja kako bi se odredila potencijalna farmakokinetićka interakcija topiramata i drugih tvari. Rezultati promjena C_{max} i AUC saćeti su u slijedećoj tablici. U drugoj koloni (Koncentracija istodobno primijenjenog lijeka), opisane su promjene koncentracije istodobno primijenjenog lijeka u slućaju kada se doda topiramat. U trećoj

koloni (Koncentracija topiramata), opisan je utjecaj istodobno primijenjenog drugog lijeka na koncentraciju topiramata.

Sažetak rezultata dobivenih iz farmakokinetičkih kliničkih ispitivanja interakcije lijekova

Istodobno primijenjen lijek	Koncentracija istodobno primijenjenog lijeka ^a	Koncentracija topiramata ^a
Amitriptilin	↔ 20% povećanje C_{max} i AUC nortriptilin metabolita	NI
Dihidroergotamin (oralni i subkutani)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% povećanje AUC reduciranog metabolita	NI
Propranolol	↔ 17% povećanje C_{max} za 4-OH propranolol (TPM 50 mg svakih 12h)	9% i 16% povećanje C_{max} , 9% i 17% povećanje AUC (40 i 80 mg propranolola svakih 12h)
Sumatriptan (oralni i subkutani)	↔	NI
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% smanjenje AUC diltiazema i 18% smanjenje DEA, i ↔ za DEM*	20% povećanje AUC
Venlafaksin	↔	↔
Flunarizin	16% povećanje AUC (TPM 50 mg svakih 12h) ^b	↔

^a % označava promjenu srednje vrijednosti C_{max} ili AUC navedenog liječenja u odnosu na monoterapiju

↔ = nema učinka na C_{max} i AUC ($\leq 15\%$ promjene) izvorne tvari

NI = nije ispitano

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

^b Flunarizin AUC povećanje 14% kod bolesnika koji su uzimali flunarizin kao monoterapiju. Povećanje izloženosti može biti postignuto nakupljanjem lijeka tijekom postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Topiramata je bio teratogen za miševе, štakore i kuniće. Kod štakora, topiramata prolazi placentnu barijeru.

Podaci iz registra trudnoća u Velikoj Britaniji i sjevernoameričkog registra trudnoća "North American Antiepileptic Drug (NAAED) ukazuju da postoji povećan rizik od kongenitalnih malformacija (npr. kraniofacijalni defekti, poput rascjepa usne/nepca, hipospadije i anomalije koje su uključivale razne tjelesne sustave) u novorođenčadi izloženoj topiramatu u monoterapiji u prvom tromjesečju trudnoće. Podaci iz NAAED registra trudnoća za topiramata u monoterapiji pokazali su približno 3 puta veću incidenciju značajnih kongenitalnih malformacija u usporedbi s referentnom skupinom koja nije uzimala antiepileptike. Nadalje, postojala je veća prevalencija niske porođajne težine (<2500 grama), nakon liječenja s topiramatom nego u referentnoj skupini.

Dodatno, podaci iz registra i drugih ispitivanja ukazuju da, u usporedbi s monoterapijom, postoji veći rizik od teratogenog učinka kada se antiepileptici primjenjuju u kombinaciji s drugim lijekovima.

Preporučuje se da žene generativne dobi koriste odgovarajuća kontracepcijska sredstva i razmotre druge mogućnosti liječenja.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se topiramata izlučuje u mlijeku. Izlučivanje topiramata u majčino mlijeku u ljudi nije ispitano u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Ograničena zapažanja u bolesnica upućuju na znatno izlučivanje topiramata u ženinom mlijeku. Obzirom da se mnogi lijekovi izlučuju u ženinom mlijeku, potrebno je donijeti odluku hoće li će se prekinuti dojenje ili ukinuti lijek, pri tome vodeći računa o važnosti lijeka za majku (vidjeti dio 4.4).

Indikacija epilepsija

Tijekom trudnoće, topiramata se može propisati samo nakon što se ženi objasne svi poznati rizici nekontrolirane epilepsije u trudnoći i potencijane rizike primjene lijeka na nerođeno dijete.

Indikacija prevencija migrene

Topiramata je kontraindiciran u trudnoći te kod žena generativne dobi ukoliko ne koriste učinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Topamax ima manji ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Topiramata djeluje na središnji živčani sustav i može dovesti do omamljenosti, omaglice ili drugih sličnih simptoma. Može uzrokovati smetnje vida i/ili zamućen vid. Ove nuspojave mogu potencijalno biti opasne kod bolesnika koji upravljaju vozilima ili strojevima, naročito prije nego se stekne iskustvo s uporabom ovog lijeka kod pojedinog bolesnika.

4.8. Nuspojave

Sigurnost topiramata procijenjena je prema podacima dobivenim iz baze podataka kliničkih ispitivanja koja se sastoji od 4111 bolesnika (3182 na topiramatu i 929 na placebo) koji su sudjelovali u 20 dvostruko slijepih ispitivanja te 2847 bolesnika koji su sudjelovali u 34 otvorena ispitivanja, kada je topiramata propisan kao dodatni lijek za primarno generalizirane toničko-kloničke napadaje, parcijalne napadaje te napadaje povezane s Lennox-Gastaut

sindromom, te kao monoterapija za novodijagnosticirane ili nedavno dijagnosticirane epilepsije ili za prevenciju migrene.

Većina je nuspojava bila blaga do umjerena prema težini.

Nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima i post marketinškim ispitivanjima (označeno s “*”) nabrojane su prema njihovoj incidenciji u kliničkim ispitivanjima u Tablici 1.

Učestalost je prikazana prema slijedećem:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1,000$ do $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$
Nije poznato	nije moguće procijeniti iz postojećih podataka

Najčešće nuspojave (one s incidencijom $> 5\%$ i većom od one primijećene kod placebo, u najmanje jednoj indikaciji u dvostruko slijepim ispitivanjima s topiramatom) uključivale su: anoreksiju, smanjen apetit, bradifreniju, depresiju, ekspresivni poremećaj jezika, nesanicu, poremećaj koordinacije, poremećaj pažnje, omaglicu, disartriju, disgeuziju, hipoesteziju, letargiju, poremećaj memorije, nistagmus, parestezije, somnolenciju, tremor, dvoslike, zamućen vid, dijareju, mučninu, umor, razdražljivost, smanjenje tjelesne težine.

Tablica 1: Nuspojave topiramata

Organski sustavi	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nije poznato
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis*				
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija	Leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija	Neutropenija*	
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost			Alergijski edem*, edem konjunktive*
Poremećaj metabolizma i prehrane		Anoreksija, smanjen apetit	Metabolička acidoza, Hipokalemija, pojačani apetit, polidipsija	Hiperkloremična acidoza	
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Bradifrenija, nesanica, poremećaj ekspresivnog govora, anksioznost, stanje konfuzije, dezorijentacija, agresija, promijenjivo raspoloženje, agitacija, izmjene raspoloženja, depresivno raspoloženje, ljutnja, abnormalno ponašanje	Suicidne misli, pokušaj suicida, halucinacije, psihotični poremećaj, auditorne halucinacije, vizualne halucinacije, apatija, nedostatak spontanog govora, poremećaj spavanja, utjecaj na pouzdanost, smanjen libido, nemir, plačljivost, disfemija, euforično raspoloženje, paranoja, tvrdoglavost, napad panike, suženje, poremećaj čitanja, inicijalna insomnija, afektivna zaravnjenost, poremećaj mišljenja, gubitak libida, ravnodušnost, srednja insomnija, zbunjenost, rano jutarnje buđenje, panične reakcije, porast raspoloženja	Manija, panični poremećaj, osjećaj očajaja*, hipomanija	
Poremećaji živčanog sustava	Parestezija, somnolencija, omaglica	Poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, amnezija, kognitivni poremećaj, mentalna	Depresivno stanje svijesti, grand mal napadaji, oštećenje vidnog polja, kompleksni parcijalni napadaji, poremećaj govora, psihomotorna hiperaktivnost, sinkope,	Apraksija, poremećaj cirkadijarnog ritma spavanja, hiperestezija, hiposmija, anosmija, esencijalni	

	oštećenja, poremećaj psihomotornih vještina, konvulzije, poteškoće u koordinaciji, tremor, letargija, hipoestezijska, nistagmus, disgeuzija, poremećaj ravnoteže, disartrija, intencijski tremor, sedacija,	smetnje osjeta, slinjenje, hipersomnija, afazija, ponavljajući govor, hipokinezija, diskinezija, posturalna omaglica, loša kvaliteta spavanja, osjećaj pečenja, gubitak osjeta, parosmija, cerebelarni sindrom, disestezijska, hipogeuzija, stupor, nespretnost, aura, ageuzija, disgrafija, disfazija, periferna neuropatija, presinkope, distonija, formikacija	tremor, akinesija, neodgovaranje na podražaje	
Poremećaji oka	Zamućen vid, diplopija, poremećaj vida	Smanjena oštrina vida, skotome, miopija*, nenormalan osjet u oku*, suho oko, fotofobija, blefarospazam, pojačano lučenje suza, fotopsija, midrijaza, presbiopija	Sljepoća jednog oka, prolazna sljepoća, glaukom, poremećaj akomodacije oka, promjena percepcije vidne dubine, scintilirajuća skotoma, otok očnih kapaka*, noćna sljepoća, ambliopija	Glaukom uskog kuta*, makulopatija*, poremećaj pokretanja oka*
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo, tinitus, bol uha	Gluhoća, gluhoća jednog uha, neurosenzorna gluhoća, nelagoda u uhu, poremećaj sluha		
Srčani poremećaji		Bradikardija, sinus bradikardija, palpitacije		
Krvožilni poremećaj		Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine, navala vrućine,	Raynaudov fenomen	
Poremećaji dišnog sustava prsišta i sredoprsja	Dispneja, epistaksa, nazalna kongestija, rinoreja	Dispneja u naporu, hipersekrecija paranazalnog sinusa, disfonijska		

Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, dijareja	Povraćanje, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, abdominalna bol, suha usta, nelagoda u želucu, oralna parestezija, gastritis, nelagoda u abdomenu	Pankreatitis, flatulencija, gastroezofagealni refluks, bol u donjem dijelu abdomena, oralna hipoestezija, krvarenje gingive, abdominalna distenzija, epigastrična nelagoda, abdominalna osjetljivost, hipersekrecija slina, bol u ustima, zadah u ustima, osjećaj pečenja u ustima	
Poremećaji jetre i žuči				Hepatitis, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija, osip, pruritus	Anhidroza, facijalna hipoestezija, urtikarija, eritem, generalizirani pruritus, makularni osip, obezbojenje kože, alergijski dermatitis, oticanje lica	Stevens-Johnson sindrom* Toksična epidermalna nekroliza* multiformni eritem*, nenormalan kožni miris, periorbitalni edem*, lokalizirana urtikarija
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija, spazam mišića, mialgija, trzanje mišića, mišićna slabost, koštano-mišićna bol u prsima	Oticanje zglobova*, mišićnokoštana ukočenost, bol u slabinama, umor mišića	Nelagoda u ekstremitetima*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Nefrolitijaza, polakiurija, disurija	Urinarni kamenac, urinarna inkontinencija, hematurija, inkontinencija, urgentna mikcija, bubrežne kolike, bol bubrega	Kamenac u mokraćovodu, renalna tubularna acidoza*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Eretilna disfunkcija, seksualna disfunkcija	

Opći poremećaji i Umor reakcije na mjestu primjene		Pireksija, astenija, iritabilnost, poremećaj kretanja, nenormalni osjećaji, opće loše stanje	Hipertermija, žeđ, bolest nalik gripi*, inertnost, hladnoća u perifernim dijelovima tijela, osjećaj pijanosti, osjećaj razdražljivosti	Otok lica, kalcinoza
Pretrage	Smanjenje tjelesne težine	Povećanje tjelesne težine*	Prisutnost kristala u urinu, nenormalan nalaz testa tandem načina hodanja tzv. tandem gait test, smanjen broj leukocita, povišeni jetreni enzimi	Smanjeni bikarbonati u krvi
Socijalne okolnosti			Otežano učenje	

* nuspojave ustanovljene iz post marketinških spontanijh prijava. Njihova učestalost procijenjena je temeljem podataka dobivenih iz kliničkih ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepim kontroliranim ispitivanjima, nuspojave prijavljene češće (≥ 2 puta) kod djece nego kod odraslih uključuju:

- smanjen apetit
- pojačan apetit
- hiperkloremičnu acidozu
- hipokalemiju
- poremećeno ponašanje
- agresiju
- apatiju
- inicijalnu insomniju
- suicidalne misli
- poremećaj pažnje
- letargiju
- poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja
- lošu kvalitetu sna
- pojačano suženje
- sinusnu bradikardiju
- abnormalan, neuobičajen osjećaj
- poremećaj načina hodanja.

Nuspojave prijavljene kod djece, ali ne i kod odraslih, u dvostruko slijepim kontroliranim ispitivanjima uključuju:

- eozinofiliju
- psihomotornu hiperaktivnost
- vrtoglavicu

- povraćanje
- hipertermiju
- pireksiju
- poremećaj učenja.

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Prijavljena su predoziranja topiramatom. Znakovi i simptomi su uključivali: konvulzije, omamljenost, poremećaj govora, zamućen vid, dvoslike, poremećaj uma, letargiju, poremećaj koordinacije, stupor, hipotenziju, bolove u abdomenu, agitaciju, omaglicu i depresiju. Kliničke posljedice u većini slučajeva nisu bile teške, ali su prijavljeni smrtni ishodi nakon predoziranja s više lijekova istodobno, uključujući i topiramatom.

Predoziiranje topiramatom može rezultirati teškom metaboličkom acidozom (vidjeti dio 4.4).

Liječenje

U slučaju akutnog predoziranja topiramatom, a lijek je primijenjen nedavno, potrebno je odmah isprazniti želudac lavažom ili indukcijom povraćanja. Aktivni ugljen je *in vitro* pokazao da absorbira topiramatom. Potrebne su opće potporne mjere, a bolesnik mora biti dobro hidriran. Hemodijaliza predstavlja učinkovitu metodu za odstranjivanje topiramata iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici

ATK oznaka: NO3AX11.

Topiramatom je antiepileptik klasificiran kao monosaharid supstituiran sulfamatom. Točan mehanizam kojim topiramatom djeluje protiv napadaja i za prevenciju migrene nije poznat. Elektrofiziološka i biokemijska ispitivanja na kulturi neurona otkrila su tri svojstva koja mogu doprinosti antiepileptičkoj djelotvornosti topiramata.

Topiramatom je u ovisnosti o vremenu blokirao akcijske potencijale koje je učestalo izazivala produžena depolarizacija neurona, što upućuje na blokadu natrijevih kanala ovisnu o stanju u kojem se oni nalaze.

Topiramatom je povećao frekvenciju kod koje je γ -aminobutirat (GABA) aktivirao GABA_A-receptore i povećao sposobnost GABA-e da potakne utjecanje kloridnih iona u neurone, što upućuje da topiramatom potencira aktivnost ovog inhibitorynog neurotransmitera.

Ovaj učinak nije bio blokiran flumazenilom, antagonistom benzodiazepina, niti je topiramatom povećao trajanje otvorenosti kanala, što razlikuje topiramatom od barbiturata koji moduliraju GABA_A receptore.

Uslijed antiepileptičkog profila topiramatom se značajno razlikuje od djelovanja benzodiazepina, može modulirati na benzodiazepine neosjetljiv podtip GABA_A receptora. Topiramatom je antagonizirao sposobnost kainata da aktivira kainat/AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propioninska kiselina) podvrstu ekscitatornih aminokiselinskih (glutamatnih) receptora, ali nije imao vidljiv učinak na aktivnost N-metil-D-aspartata (NMDA) na NMDA podvrsti receptora. Ovaj učinak topiramata bio je ovisan o koncentraciji u rasponu od 1 μ M do 200 μ M, s minimalnom zabilježenom aktivnošću na 1 μ M do 10 μ M.

Dodatno, topiramata inhibira neke izoenzime karboanhidraze. Ovaj farmakološki učinak topiramata mnogo je slabiji od učinka acetazolamida, poznatog inhibitora karboanhidraze i ne smatra se da predstavlja glavnu komponentu njegovog antiepileptičkog djelovanja.

U ispitivanjima na životinjama, topiramata pokazuje antikonvulzivni učinak kod maksimalnih elektrošokom izazvanih napadaja (engl. maximal electroshock seizure MES) u štakora i miševa te učinkovito djeluje na model epilepsije kod glodavaca koji uključuje toničke napadaje i nalik odsutne napadaje kod spontano epileptičnih štakora (SER) i toničke i kloničke napadaje inducirane kod štakora uz pomoć podražaja amigdala ili globalnom ishemijom.

Topiramata je jedino slabo učinkovit u blokiranju kloničkih napadaja induciranih antagonistom GABA_A receptora, pentilenterazolom.

Ispitivanja na miševima koji su primali konkomitantnu terapiju topiramata i karbamazepina ili fenobarbitala, pokazala su sinergističku antikonvulzivnu aktivnost, dok je u kombinaciji s fenitoinom pokazana dodatna antikonvulzivna aktivnost. U dobro kontroliranim ispitivanjima kao dodatnog lijeka, nije pokazana korelacija između niske koncentracije u plazmi i kliničke djelotvornosti topiramata. Tolerancija kod ljudi, nije pokazana.

Odsutnost napadaja

Dva mala ispitivanja jedne skupine provedena su na djeci u dobi od 4-11 godina (CAPSS-326 and TOPAMAT-ABS-001). Jedno je uključivalo 5 djece a drugo 12 djece prije nego što su preuranjeno prekinuta zbog nedostatka odgovora na terapiju. Doze koje su primjenjivane u ovim ispitivanjima bile su do približno 12 mg/kg u ispitivanju TOPAMAT-ABS-001 i maksimum potonjeg 9 mg/kg/dnevno odnosno 400 mg/dnevno u ispitivanju CAPSS-326. Ova ispitivanja ne pružaju dovoljno dokaza iz kojih bi se mogao izvesti zaključak o djelotvornosti i sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profil topiramata u usporedbi s drugim antiepilepticima pokazuje dugo poluvrijeme u plazmi, linearnu farmakokinetiku, klirens pretežno putem bubrega, odsutnost značajnog vezanja na proteine i nedostatak klinički važnih aktivnih metabolita.

Topiramata nije potentan induktor enzima koji metaboliziraju lijekove, može biti primijenjen neovisno o obrocima hrane te rutinsko praćenje koncentracije topiramata u plazmi nije potrebno. U kliničkim ispitivanjima nije bilo konzistentne povezanosti između koncentracije u plazmi i djelotvornosti ili nuspojava.

Apsorpcija

Topiramata se resorbira brzo i dobro.

Nakon oralne primjene 100 mg topiramata kod zdravih osoba, srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) od 15 µg/ml dostignuta je unutar 2-3 sata (T_{max}). Mjerenjem radioaktivnosti izmjerene u mokraći pokazalo se da je srednji opseg apsorpcije doze od 100 mg ¹⁴C topiramata najmanje 81%. Hrana nema klinički značajnog utjecaja na bioraspodjelu topiramata.

Distribucija

Općenito, 13-17% topiramata vezano je na proteine plazme. Zabilježen je nizak kapacitet mjesta za vezanje topiramata na eritrocitima koji je zasićen pri plazmatskoj koncentraciji iznad 4 µg/ml. Volumen distribucije varira neovisno o dozi. Za jednostruke doze u rasponu od 100 mg do 1200 mg, izmjeren je srednji prividni volumen distribucije od 0,55-0,8 l/kg. Primijećen je učinak spola na volumen distribucije pri čemu su vrijednosti bile oko 50% niže kod žena. Ovo je bilo pripisano višem postotku masnog tkiva kod žena i nema kliničko značenje.

Metabolizam

Kod zdravih dobrovoljaca topiramata se ne metabolizira značajno (~20%). Kod bolesnika koji istodobno primaju antiepileptike koji su poznati induktori enzima za metaboliziranje lijekova, metabolizira se oko 50% topiramata. Iz plazme, mokraće i stolice čovjeka izolirano je, opisano i identificirano šest metabolita formiranih kroz hidrosilaciju, hidrolizu i glukuronidaciju. Svaki od metabolita predstavlja manje od 3% ukupne radioaktivnosti izlučene nakon primjene ¹⁴C-topiramata. Ispitana su dva metabolita koji su u najvećoj mjeri zadržali strukturu topiramata te se pokazalo da imaju slabi ili nikakav antikonvulzivni učinak.

Eliminacija

Kod čovjeka, glavni put eliminacije nepromijenjenog topiramata i njegovih metabolita je putem bubrega (najmanje 81% doze). Približno 66% doze ¹⁴C-topiramata bilo je izlučeno nepromijenjeno urinom unutar 4 dana. Nakon primjene topiramata doze od 50 mg i 100 mg dva puta dnevno, srdenji bubrežni klirens bio je oko 18 ml/min i 17 ml/min. Postoje dokazi o renalno tubularnoj reapsorpciji topiramata. Ovo je podržano ispitivanjima na štakorima gdje je topiramata primijenjen zajedno s probenecidom pri čemu je zabilježen značajan porast bubrežnog klirensa topiramata. Općenito, kod ljudi nakon oralne primjene, sveukupni klirens iz plazme iznosi 20-30 ml/min.

Topiramata pokazuje nisku varijabilnost koncentracije u plazmi među ispitanicima, stoga ima predvidljivu farmakokinetiku. Kod zdravih osoba, u rasponu jednostruke peroralne doze od 100 do 400 mg, farmakokinetika topiramata je linearna s konstantnim klirensom iz plazme, a površina ispod krivulje koncentracije u plazmi kod zdravih osoba raste proporcionalno s dozom. Kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega koncentracije lijeka u plazmi dostižu stanje dinamičke ravnoteže nakon 4 do 8 dana. Srednji C_{max} nakon višestrukih, peroralnih doza od 100 mg dva puta dnevno, kod zdravih osoba iznosio je 6,76 µg/ml. Nakon primjene višestrukih doza topiramata od 50 mg do 100 mg dva puta dnevno, srednje poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosilo je oko 21 sat.

Istodobna primjena višekratnih doza topiramata od 100-400 mg dva puta dnevno, s fenitoinom ili karbamazepinom pokazuje o dozi ovisan proporcionalan porast koncentracije topiramata u plazmi.

Kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{CR} - klirens kreatinina \leq 70 ml/min) smanjen je i klirens iz plazme i bubrežni klirens. Kao rezultat očekuje se viša koncentracija topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže za doze lijeka primijenjenog kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na one s normalnom funkcijom bubrega. Nadalje, u bolesnika s bubrežnim oštećenjem potrebno je duže vremena kako bi se dostiglo stanje dinamičke ravnoteže pri svakoj dozi. U bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuje se pola uobičajene početne doze i doze održavanja.

Topiramata se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Dugotrajna hemodijaliza može dovesti do pada koncentracije topiramata ispod razine koja je potrebna za sprječavanje napadaja. Kako bi se izbjegao brzi pad koncentracije topiramata u plazmi tijekom hemodijalize, može biti potrebna dodatna doza topiramata. Za stvarnu prilagodbu doze potrebno je uzeti u obzir 1) trajanje dijalize, 2) stopu klirensa dijaliznog sustava koji se koristi i 3) efektivni bubrežni klirens topiramata u bolesnika koji je na dijalizi.

Kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre klirens topiramata iz plazme je smanjene srednje vrijednosti za 26%. Stoga, topiramata je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Kod starijih osoba bez podležće bolesti bubrega klirens topiramata iz plazme nije promijenjen.

Djeca (farmakokinetika do 12 godina starosti)

Farmakokinetika topiramata kod djece, kao i kod odraslih koji primaju dodatnu terapiju, je linearna, s klirensom neovisnim o dozi i koncentracijom u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže koja raste proporcijalno dozi. Bez obzira na to, djeca imaju viši klirens i kraće poluvrijeme. Stoga, koncentracija topiramata u plazmi za jednaku dozu mg/kg može biti niža kod djece u usporedbi s odraslima. Kao i kod odraslih, jetreni enzimi induciraju smanjenje koncentracije antiepileptičkih lijekova u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja plodnosti, unatoč toksičnosti za roditelje uz nisku dozu od 8 mg/kg/dnevno, pokazala su da nije bilo učinaka na plodnost mužjaka i ženki štakora pri dozama od 100 mg/kg/dnevno.

U pretkliničkim ispitivanjima, pokazani su teratogeni učinci topiramata kod ispitivanih vrsta (miševa, štakora i kunića). Kod miševa, težina i osifikacija kostiju fetusa bila je smanjena pri dozi od 500 mg/kg dnevno u kombinaciji s toksičnošću na majku. Općenito, broj fetalnih malformacija kod miševa povišen je u svim skupinama gdje je primijenjen lijek (20, 100 i 500mg/kg/dnevno).

Kod štakora, o dozi ovisna toksičnost za majku i embriofetalna toksičnost (smanjena fetalna težina i/ili koštana osifikacija) primijećena je kod doze od 20 mg/kg/dnevno s teratogenim učincima (defekt ekstremiteta i prstiju) pri dozi od 400 mg/kg/dnevno i više. Kod kunića, o dozi ovisna toksičnost je zabilježena pri dozi od 10 mg/kg/dnevno, a embriofetalna toksičnost (povišena smrtnost) pri dozi od 35 mg/kg/dnevno i teratogeni učinci (malformacija rebara i kralježnice) pri dozi od 120 mg/kg/dnevno.

Teratogeni učinci su primijećeni kod štakora i kunića bili su jednaki onome primijećenom kod inhibitora karbonanhidraze, koji nisu bili povezani s malformacijama kod ljudi. Učinci na rast bili su indicirani nižom porođajnom težinom i težinom tijekom laktacije za mladunce štakora kojima je primijenjena doza od 20 ili 100 mg/kg/dnevno tijekom gestacije i laktacije. Kod štakora, topiramat prolazi kroz placentu.

Kod mladih štakora, dnevna primijenjena doza topiramata do 300 mg/kg/dnevno tijekom perioda razvoja koji je u korelaciji s ranim djetinjstvom, djetinjstvom i adolescencijom rezultiralo je toksičnošću sličnoj onoj kod odraslih životinja (smanjeno uzimanje hrane sa smanjenjem tjelesne težine, centrolobularna hepatocelularna hipertrofija). Relevantnih učinaka na rast dugih kostiju (tibia) ili koštanu gustoću (femur), dojenja i reproduktivni razvoj, neurološki razvoj (uključujući procjenu memorije i učenje), parenje i plodnost ili histerektomske parametre nije bilo.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Laktoza hidrat

Kukuruzni škrob, prethodno geliran

Celuloza, mikrokristalična

Natrijev škroboglikolat (Tip A)

Magnezijev stearat

Film ovojnica tablete:

OPADRY® bijeli, žuti, ružičasti¹

karnauba vosak

Sastojci ¹OPADRY-ja:

hipromeloza

makrogol

polisorbat 80

Bojila: titanijev dioksid E171 (sve jačine), željezov oksid, žuti E 172 (50 i 100 mg) i željezov oksid, crveni E172 (200 mg)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati tablete u originalnom pakovanju (blisteru), radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

60 (6x10) filmom obloženih tableta u aluminijskoj/aluminijskoj (Al/Al) blisteru, pojedinačno pakiranih u kartonskoj kutiji.

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Johnson & Johnson S.E. d.o.o., Oreškovićevo 6H, 10 010 Zagreb, Hrvatska

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

UP/I-530-09/09-02/474

UP/I-530-09/09-02/475

UP/I-530-09/09-02/476

UP/I-530-09/09-02/477

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

30.05.2005/08.09.2010.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Ožujak, 2013.