

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Epiramat 25 mg filmom obložene tablete
Epiramat 50 mg filmom obložene tablete
Epiramat 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Epiramat 25 mg filmom obložena tableta sadrži 25 mg topiramata.
Jedna Epiramat 50 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg topiramata.
Jedna Epiramat 100 mg filmom obložena tableta sadrži 100 mg topiramata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Epiramat 25 mg filmom obložena tableta sadrži 23,0 mg laktoza hidrata.
Jedna Epiramat 50 mg filmom obložena tableta sadrži 46,0 mg laktoza hidrata.
Jedna Epiramat 100 mg filmom obložena tableta sadrži 92,0 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Epiramat 25 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne s oznakom „TO“ na jednoj strani, te oznakom „25“ na drugoj strani tablete.

Epiramat 50 mg filmom obložene tablete su svijetložute, okrugle, bikonveksne s oznakom „TO“ na jednoj strani te oznakom „50“ na drugoj strani tablete.

Epiramat 100 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, bikonveksne s oznakom „TO“ na jednoj strani te oznakom „100“ na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epiramat 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.

Epiramat je indiciran kao dodatni lijek u liječenju djece u dobi 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-Gastautovim sindrom.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Kako bi se postigla optimalna doza topiramata, 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 topiramat, može zahtijevati prilagodbu doze topiramata.

Antiepileptike, uključujući topiramat, treba postupno ukidati kod bolesnika s napadajima ili epilepsijom u anamnezi, ili bez njih, kako bi se na najmanju moguću mjeru smanjila mogućnost pojave napadaja ili povećanja njihove učestalosti. 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 topiramat u dozi do 100 mg/dnevno za prevenciju migrene. U kliničkim ispitivanjima pedijatrijskih bolesnika doza topiramata je postupno smanjivana tijekom perioda od 2 do 8 tjedana.

Monoterapija epilepsije

Općenito

Prilikom ukidanja konkomitantnih antiepileptika, kako bi se postigla monoterapija topiramatom, potrebno je razmotriti moguće učinke na kontrolu napadaja. Preporučuje se postupno smanjivanje doze konkomitantnog antiepileptičkog lijeka, i to za jednu trećinu doze svaka dva tjedna, osim ako sigurnosni razlozi ne nalažu naglo ukidanje nekog konkomitantnog antiepileptičkog lijeka.

Kada se ukidaju lijekovi koji su induktori enzima, razina topiramata će porasti. Ako je klinički indicirano, možda će trebati smanjiti dozu topiramata.

Odrasli

Doza i titracija moraju se temeljiti na kliničkom odgovoru. Titraciju je potrebno započeti s dozom od 25 mg navečer tijekom prvih tjedan dana. Potom dozu treba povećavati, u razmacima od jednog ili dva tjedna, za 25 ili 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. Najveća preporučena dnevna doza je 500 mg/dnevno primijenjeno u dvije podijeljene doze. Neki bolesnici s refraktornim oblicima epilepsije podnosili su topiramat kao monoterapiju 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 dozom od 0,5 do 1 mg/kg tjelesne težine navečer tijekom prvih tjedan dana. Potom dozu treba povećavati u razmacima od jednog ili dva tjedna, za 0,5 do 1 mg/kg/dnevno, primijenjeno u dvije podijeljene doze. Ako 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 (to je oko 2 mg/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 dozom od 25-50 mg navečer tijekom prvih tjedan dana. Zabilježeno je korištenje i nižih početnih doza, ali to nije bilo sistematski proučeno. Potom dozu treba povećavati u razmacima od jednog ili dva tjedna za 25-50 mg/dnevno, primijenjeno u dvije podijeljene doze. Kod nekih bolesnika djelotvornost se može postići davanjem lijeka jednom dnevno.

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

Ove preporuke o doziranju 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 topiramata kao dodatnog lijeka je oko 5 do 9 mg/kg/dnevno, podijeljeno u dvije doze. Titraciju je potrebno započeti s dozom od 25 mg (ili manje, temeljeno na rasponu doze od 1 do 3 mg/kg/dnevno) navečer tijekom prvih tjedan dana. Potom se doza mora povećavati u razmacima od jednog ili dva tjedna, za 1 do 3 mg/kg/dnevno (podijeljeno u dvije doze), do postizanja optimalnog kliničkog odgovora.

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

Migrena

Odrasli

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata za prevenciju migrenske glavobolje je 100 mg na dan, podijeljeno u dvije doze. Titraciju treba započeti dozom od 25 mg navečer tijekom prvih tjedan dana. Potom dozu treba povećavati postupno po 25 mg/dan, u razmacima od jednog tjedna. Ukoliko ovakva titracija doze nije podnošljiva za bolesnika, moguće je razmak između dva povećanja doze produljiti.

Kod nekih se bolesnika povoljan učinak može postići i ukupnom dnevnom dozom od 50 mg/dnevno. Bolesnici su primali ukupne dnevne doze do 200 mg/dnevno. Premda se tom dozom može postići povoljan učinak u nekih bolesnika, savjetuje se oprez zbog povećane učestalosti nuspojava.

Pedijatrijska populacija

Topiramat se ne preporučuje u prevenciji migrene kod djece zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≤ 70 ml/min) topiramat treba davati oprezno jer je bubrežni i plazmatski klirens topiramata smanjen. Osobama za koje se zna da imaju oštećenu funkciju bubrega, možda će trebati više vremena za postizanje stanja dinamičke ravnoteže pri svakoj dozi. Preporučuje se pola uobičajene početne doze i doze održavanja (vidjeti dio 5.2).

Budući da se topiramat iz plazme uklanja hemodijalizom, osobama koje boluju od završnog stadija zatajenja bubrega, potrebno je na dan hemodijalize dati dodatnu dozu topiramata koja je otprilike 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).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Bolesnicima s umjereno do teškim oštećenjem funkcije jetre, potreban je oprez kod doziranja obzirom da je klirens topiramata snižen.

Stariji bolesnici

Starijoj populaciji dozu ne treba prilagođavati, pod uvjetom da je funkcija bubrega očuvana.

Način primjene

Epiramat je namijenjen za peroralnu primjenu. Ne preporučuje se lomljenje filmom obloženih tableta. Epiramat tablete mogu se uzimati bez obzira na jelo.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prevenција migrene kod trudnica ili kod žena generativne dobi koje ne koriste učinkovitu metodu kontracepcije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučajevima kada je nagli prekid uzimanja topiramata medicinski indiciran, potreban je odgovarajući liječnički nadzor (vidjeti dio 4.2).

Suicid/suicidalne misli

Suicidalne misli i ponašanje prijavljeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima zbog različitih indikacija. Meta-analizom randomiziranih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika pokazano je malo povećanje rizika suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika uz topiramat.

U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima topiramata, događaji vezani uz suicid (poput suicidalnih misli, pokušaja suicida i samog suicida), imali su učestalost 0,5% u skupini koja je liječena topiramatom (46 slučajeva od 8652 liječenih bolesnika) i skoro 3 puta veću incidenciju kod bolesnika na topiramat u odnosu na one koji su uzimali placebo (0,2%, 8 slučajeva od 4045 liječenih bolesnika).

Stoga bolesnike treba promatrati radi znakova suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) je potrebno savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znaci suicidalnih ideja ili ponašanja.

Napadaji

Kao i prilikom korištenja drugih antiepileptika, kod nekih bolesnika, tijekom primjene topiramata, može doći do povećanja učestalosti napadaja ili do pojave nove vrste napadaja. To može biti posljedica predoziranja, smanjenja plazmatske koncentracije drugih antiepileptika koji se uzimaju istodobno, progresije bolesti ili paradoksalnog efekta.

Promjena raspoloženja/depresija

Primijećena je povećana incidencija poremećaja raspoloženja i depresije tijekom uzimanja topiramata.

Hidracija

Odgovarajuća hidracija je vrlo važna tijekom uzimanja topiramata. Hidracija može smanjiti rizik od razvoja nefrolitijaze (vidjeti niže). Odgovarajuća 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.

Nefrolitijaza

Neki bolesnici, osobito oni s predispozicijom za nefrolitijazu, mogu biti pod povećanim rizikom od nastanka bubrežnih kamenaca te pratećih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bol u bubregu ili slabinama.

Faktori rizika za nefrolitijazu obuhvaćaju prethodno stvaranje kamenaca, obiteljsku anamnezu nefrolitijaze i hiperkalciuriju. Nijedan od ovih faktora rizika ne može pouzdano predvidjeti stvaranje kamenaca tijekom liječenja topiramatom. Bolesnici koji uzimaju druge lijekove, koji se povezuju s nefrolitijazom, mogu biti pod dodatnim povećanim rizikom.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ($CL_{CR} \leq 70$ mL/min) topiramatom 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 funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, topiramatom se mora davati oprezno budući da kod njih klirens topiramata može biti smanjen.

Akutna miopija i sekundarni glaukom uskog kuta

Prijavljen je sindrom koji uključuje akutnu miopiju povezanu sa sekundarnim glaukomom uskog kuta kod bolesnika koji su primali topiramatom. Simptomi se karakteristično javljaju unutar mjesec dana od početka terapije i uključuju nagli nastup smanjene oštine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalaz može uključivati miopiju, smanjenu dubinu prednje očne sobice, hiperemiju (crvenilo) oka i povišen intraokularni tlak sa ili bez midrijaze. Može doći do supracilijarne efuzije i posljedičnog pomaka leće i šarenice što rezultira sekundarnim glaukomom uskog kuta. Za razliku od primarnog glaukoma uskog kuta, koji je rijedak prije 40-te godine, sekundarni glaukom uskog kuta, povezan s uzimanjem topiramata, bio je prijavljen kako u odraslih, tako i u djece. Liječenje uključuje prekid terapije topiramatom što je moguće prije (prema procjeni liječnika) te odgovarajuće mjere kako bi se snizio intraokularni tlak. Ove mjere uglavnom dovode do snižavanja očnog tlaka.

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

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

Oštećenje vidnog polja

Oštećenje vidnog polja bilo je prijavljeno u bolesnika koji su uzimali topiramatom neovisno o povišenom intraokularnom tlaku. U kliničkim ispitivanjima, većina ovih događaja bila je reverzibilna nakon prekida uzimanja topiramata. Ukoliko se oštećenje vidnog polja pojavi u bilo koje vrijeme tijekom liječenja topiramatom, treba razmotriti mogućnost prestanka uzimanja lijeka.

Metabolička acidoza

Hiperkloremična metabolička acidoza, bez anionskog procjepa (npr. pad razine bikarbonata u serumu ispod normalnih vrijednosti, bez prisutnosti respiratorne alkaloze), povezuje se s liječenjem topiramatom. Do navedenog pada serumskih bikarbonata dolazi uslijed inhibicijskog učinka topiramata na bubrežnu karboanhidrazu. Uobičajeno se sniženje razine bikarbonata javlja na početku liječenja topiramatom, premda se to može dogoditi u bilo koje vrijeme tijekom terapije. Pad razine bikarbonata je obično blag do umjeren (prosječno smanjenje od 4 mmol/L pri dnevnoj dozi od 100 mg ili više kod odraslih, ili oko 6 mg/kg na dan kod djece). Pad vrijednosti ispod 10 mmol/L rijetko je primijećen. Stanja ili terapije koji su predispozicija za acidozu (npr. bolesti bubrega, teški respiratorni poremećaji, epileptički status, proljev, kirurški zahvat, ketogena dijeta ili neki lijekovi) mogu dodatno pojačati učinke topiramata na smanjenje razine bikarbonata.

Kronična metabolička acidoza povećava rizik od 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 nisu sustavno istraženi ni u pedijatrijskoj populaciji niti kod odraslih.

Ovisno o podležećim poremećajima, tijekom liječenja topiramatom preporučuje se odgovarajuće praćenje serumske razine bikarbonata. 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 razmotriti smanjenje doze ili prekid 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.

Smanjenje tjelesne težine

Kod nekih bolesnika liječenih topiramatom može doći do smanjenja tjelesne težine. Preporučeno je pratiti eventualni gubitak tjelesne težine kod bolesnika koji uzimaju topiramatom. Kod bolesnika koji gube na težini dok uzimaju topiramatom, treba razmotriti uvođenje dijetalne nadopune ili povećanja unosa hrane.

Žene s reproduktivnim potencijalom

Kada se primjenjuje u trudnica, topiramatom može uzokovati oštećenje fetusa i ograničenje rasta fetusa (malen za gestacijsku dob i niska porođajna težina). Podaci iz sjevernoameričkog registra trudnoća s antiepileptičkim lijekovima (engl. "North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry") za topiramatom u monoterapiji pokazali su približno 3 puta veću prevalenciju velikih kongenitalnih malformacija (4,3%), u usporedbi s referentnom skupinom koja nije uzimala antiepileptike (1,4%). Dodatno, podaci iz drugih ispitivanja ukazuju da, u usporedbi s monoterapijom, postoji povećan rizik od teratogenih učinaka povezanih s primjenom antiepileptika u kombiniranom liječenju.

Prije započinjanja liječenja topiramatom u žena s reproduktivnim potencijalom, potrebno je napraviti test na trudnoću te preporučiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.5). Bolesnice je potrebno u potpunosti informirati o rizicima povezanim s primjenom topiramata tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Netolerancija laktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj topiramata na druge antiepileptike

Dodatak topiramata 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 topiramata fenitoinu može dovesti do porasta koncentracije fenitoina u plazmi. To je vjerojatno posljedica inhibicije specifične polimorfne izoforme enzima (CYP2C19). Stoga je potrebno svim bolesnicima koji uzimaju fenitoin, a pokazuju kliničke znakove ili simptome toksičnosti, kontrolirati razinu fenitoina u plazmi.

Farmakokinetičko ispitivanje interakcije kod bolesnika s epilepsijom pokazalo je da dodavanje topiramata u dozi od 100 do 400 mg/dan lamotriginu nema utjecaja na koncentraciju lamotrigina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Također nije bilo promjene u koncentraciji topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže tijekom primjene ili nakon prekida primjene lamotrigina u prosječnoj dozi od 327 mg/dan.

Topiramat inhibira enzim CYP2C19 i može interferirati s ostalim supstancama koje se metaboliziraju putem tog enzima (npr. diazepam, imipramin, moklobemid, progvanil, omeprazol).

Utjecaj drugih antiepileptika na topiramat

Fenitoin i karbamazepin snižavaju koncentraciju topiramata u plazmi. Dodavanje ili ukidanje fenitoina ili karbamazepina terapiji topiramatom može zahtijevati prilagođavanje doze topiramata. Ovo treba izvesti titracijom doze do postizanja kliničkog učinka. Dodavanje ili ukidanje valproatne kiseline ne dovodi do klinički značajnih promjena koncentracije topiramata u plazmi te stoga ne nameće potrebu za prilagođavanjem njegove doze.

Rezultati ovih interakcija sažeti su u sljedećoj tablici:

Istodobno primijenjeni antiepileptik	Koncentracija antiepileptika	Koncentracija topiramata
<i>Fenitoin</i>	↔**	↓
<i>Karbamazepin</i>	↔	↓
<i>Valproatna kiselina</i>	↔	↔
<i>Lamotrigin</i>	↔	↔
<i>Fenobarbital</i>	↔	NI
<i>Primidon</i>	↔	NI

↔ = Nema utjecaja

** = Koncentracija u plazmi raste u pojedinih bolesnika

↓ = Koncentracije u plazmi padaju

NI = Nije ispitano

Interakcije s ostalim lijekovima

Digoksin

Istodobna primjena digoksina i topiramata, u ispitivanju s jednom dozom, dovela je do smanjenja površine ispod krivulje (AUC) za 12% digoksina u plazmi. Kliničko značenje navedene interakcije nije utvrđeno. U slučaju kada se topiramat uvodi ili ukida u bolesnika koji inače uzimaju digoksin, treba posvetiti pažnju rutinskom određivanju koncentracije digoksina u serumu.

Depresori središnjeg živčanog sustava

Istodobna primjena topiramata i alkohola, te drugih depresora središnjeg živčanog sustava nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima. Ne preporučuje se istodobna primjena topiramata s alkoholom ili drugim depresorima središnjeg živčanog sustava.

Kantarion – gospina trava (Hypericum perforatum)

Prilikom istodobne primjene topiramata i gospine trave postoji rizik od smanjenja koncentracije topiramata u plazmi što može dovesti do smanjene djelotvornosti topiramata. Nisu provedena klinička ispitivanja koja su razmatrala ovu potencijalnu interakciju.

Oralni kontraceptivi

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija na zdravim ženama, pri istodobno davanom kombiniranom oralnom kontraceptivu, koji sadrži 1 mg noretindrona (NET) i 35 µg etinilestradiola (EE), topiramata koji je davan bez prisustva 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 topiramata primijenjen kao dodatna terapija (u dozama 200, 400 i 800 mg/dan) kod bolesnika liječenih valproičnom kiselinom, raspoloživost EE značajno je smanjena (18%, 21% i 30%, ovisno o dozi topiramata) dok je raspoloživost noretindrona ostala nepromijenjena. U oba ispitivanja, topiramata (50-200 mg/dan u zdravih dobrovoljaca i 200-800 mg/dan bolesnika s epilepsijom) nije imao značajni učinak na raspoloživost NET-a. Unatoč o dozi ovisnog smanjenja raspoloživosti EE-a pri dozama 200 do 800 mg/dan (kod bolesnika s epilepsijom), pokazalo se da nema značajne o dozi ovisne promjene u EE raspoloživosti pri dozama između 50 i 200 mg/dan (u zdravih dobrovoljaca). Klinički značaj primjećениh promjena nije poznat.

Mogućnost smanjene djelotvornosti kontraceptiva, te povećana mogućnost probojnog krvarenja trebalo bi se uzeti u obzir kod bolesnika koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive i topiramata. Bolesnicama koje uzimaju oralni kontraceptiv koji sadrži estrogen trebalo bi savjetovati da prijave bilo kakvu promjenu od uobičajenog ciklusa krvarenja. Djelotvornost kontraceptiva može biti smanjena i bez prisustva probojnog krvarenja.

Litij

Tijekom istodobne primjene topiramata od 200 mg/dan u zdravih dobrovoljaca zapaženo je smanjenje (18% AUC) sistemske izloženosti litiju. Kod bolesnika s bipolarnim poremećajem liječenje topiramatom 200 mg/dan nije utjecalo na farmakokinetiku litija; zapažen je međutim porast sistemske izloženosti (26% AUC) nakon doza topiramata do 600 mg/dan. Razine litija moraju se pratiti pri istodobnoj primjeni topiramata.

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 od 100, 250 i 400 mg/dan, primijećeno je smanjenje sistemske izloženosti risperidonu (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. No razlike u sistemske izloženosti risperidona (aktivnoj komponenti) kada se risperidon primjenjivao sam ili u kombinaciji s topiramatom nisu bile statistički značajne. Opažene su minimalne promjene farmakokinetike aktivnih komponenti (risperidon i 9-hidroksirisperidon), a nije bilo promjena u farmakokinetici 9-hidroksirisperidona samog. Nije bilo značajnih razlika u sistemske izloženosti aktivnoj tvari i aktivnim metabolitima risperidona, kao ni topiramata. Kada se topiramata dodao postojećoj terapiji risperidonom (1-6 mg/dan), štetni događaji su bili češći nego prije njegovog uvođenja (90% češće pri dozi topiramata od 250 mg i 54% češće pri dozi od 400 mg). Najčešće zabilježeni štetni događaji kada je topiramata dodan risperidonu bili su: somnolencija (27% i 12%), parestezija (22% i 0%) i mučnina (18% i 9%), ovisno o dozi.

Hidroklorotiazid (HCTZ)

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima pri čemu su ocjenjivane plazmatske koncentracije hidroklorotiazida (25 mg/24 h) i topiramata (96 mg/12 h) koji su primijenjivani zasebno ili istodobno. Rezultati ispitivanja ukazuju da se C_{max} povećava za 27%, a AUC za 29% kada se topiramatu dodaje hidroklorotiazid. Kliničko značenje navedene interakcije nije poznato.

Dodavanje hidroklorotiazida topiramatu može zahtijevati prilagodbu doze topiramata. Istodobna primjena topiramata nema značajan utjecaj na farmakokinetiku hidroklorotiazida. Laboratorijski nalazi pokazali su smanjenje koncentracije kalija u serumu nakon primjene topiramata ili hidroklorotiazida. Smanjenje je bilo izraženije nakon istodobne primjene hidroklorotiazida i topiramata.

Metformin

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima, ocjenjivane su ravnotežne plazmatske koncentracije metformina i topiramata, kada je metformin davan sam, 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 zajedno 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. Kolika je promjena klirensa nije poznato. Klinički značaj učinka metformina na farmakokinetiku topiramata je nejasan. Poseban oprez i praćenje dijabetesa je potrebno kada se topiramat uvodi ili ukida kod bolesnika koji su na terapiji metforminom.

Glibenklamid

U ispitivanjima interakcije lijekova provedenim na bolesnicima s dijabetesom tipa 2 ocjenjivala se farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže glibenklamida (5 mg/dan) davanog samog ili istodobno s topiramatom (150 mg dan). AUC_{24} glibenklamida smanjila se za 25% tijekom istodobne primjene topiramata. Sistemska izloženost aktivnim metabolitima, 4-trans-hidroksi-glibenklamidu (M1) i 3-cis-hidroksi-glibenklamidu (M2), bila je smanjena 13% odnosno 15%. Istodobna primjena glibenklamida nije utjecala na farmakokinetiku u stanju dinamičke ravnoteže topiramata. Kada se topiramat dodaje terapiji glibenklamidom ili se glibenklamid dodaje terapiji topiramatom, valja pažljivo pratiti i rutinski kontrolirati stanje šećerne bolesti bolesnika.

Pioglitazon

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima određivana je farmakokinetika topiramata i pioglitazona u stanju dinamičke ravnoteže kada je pioglitazon primjenjivan sam ili u kombinaciji s topiramatom. Zabilježeno je smanjenje AUC pioglitazona za 15% bez promjene vrijednosti vršnih koncentracija (C_{max}). Zabilježene promjene nisu statistički značajne. Topiramat je uzrokovao smanjenje C_{max} i AUC aktivnog hidroksi-metabolita pioglitazona za 13% i 16%, te smanjenje C_{max} i AUC aktivnog keto-metabolita za 60%. Klinički značaj ovih promjena nije poznat. Kada se topiramat dodaje pioglitazonu ili se pioglitazon dodaje topiramatu treba pažljivo pratiti je li dijabetes adekvatno kontroliran.

Drugi oblici interakcija

Tvari koje predisponiraju razvoj nefrolitijaze

Ukoliko se uzima istodobno s drugim lijekovima koji predisponiraju nastanak nefrolitijaze, topiramat može povećati rizik od nefrolitijaze. Za vrijeme upotrebe topiramata ovakve lijekove treba izbjegavati, jer mogu stvoriti uvjete koji povećavaju rizik stvaranja bubrežnih kamenaca.

Valproatna kiselina

Istodobna primjena topiramata i valproične kiseline povezana je s hiperamonemijom sa ili bez encefalopatije u bolesnika koji su dobro tolerirali monoterapiju ili topiramatom ili valproičnom kiselinom. U većini slučajeva, simptomi i znakovi prestali su s prekidom uzimanja bilo kojeg od lijekova. Ova nuspojava nije rezultat farmakokinetičke interakcije. Povezanost hiperamonemije s monoterapijom topiramatom ili istodobnim uzimanjem drugih antiepileptika nije utvrđena.

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

Dodatna farmakokinetička ispitivanja interakcije lijekova

Provedena su klinička ispitivanja kako bi se ocijenile potencijalne farmakokinetičke interakcije između topiramata i drugih lijekova. Promjene u vršnoj koncentraciji (C_{max}) i opsegu apsorpcije (AUC) kao posljedice interakcije prikazane su u 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.

Sažetak rezultata dobivenih iz farmakokinetičkih kliničkih ispitivanja interakcije lijekova

Istodobno primijenjen lijek	Koncentracija istodobno primijenjenog lijeka *	Koncentracija topiramata ^a
amitriptilin	↔ 20% povećanje C_{max} i AUC metabolita nortriptilina	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 12 sati)	9% i 16% povećanje C_{max} 9% i 17% povećanje AUC (40 mg i 80 mg propranolola svakih 12 sati)
sumatriptan (oralni i subkutani)	↔	NI
pizotifen	↔	↔
diltiazem	25% smanjenje AUC diltiazema 18% smanjenje AUC desacetil diltiazema ↔ za N-demetil diltiazem	20% povećanje AUC
venlafaksin	↔	↔
flunarizin	16% povećanje AUC (TPM 50 mg svakih 12 sati) ^b	↔

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

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

NI – nije ispitano

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Topiramata se pokazao teratogenim za miševе, štakore i kuniće (vidjeti dio 5.3). Kod štakora topiramata prolazi placentalnu barijeru.

U ljudi, topiramata prolazi kroz placentu i slične koncentracije bile su prijavljene u pupčanoj vrpци i majčinoj krvi.

Klinički podaci dobiveni iz registra trudnoća u Velikoj Britaniji i sjevernoameričkog registra trudnoća “North American Antiepileptic Drug (NAAED)” ukazuju da novorođenčad izložena topiramatu u monoterapiji ima:

- povećan rizik od kongenitalnih malformacija (npr. kraniofacijalni defekti, poput rascjepa usne/nepca, hipospadije i anomalije koje su uključivale razne tjelesne sustave) nakon izlaganja u prvom tromjesečju trudnoće. Podaci iz NAAED registra trudnoća za topiramata u monoterapiji pokazali su približno 3 puta veću prevalenciju velikih kongenitalnih malformacija (4,3%) u usporedbi s referentnom skupinom koja nije uzimala antiepileptike (1,4%). Dodatno, podaci iz drugih ispitivanja pokazuju da, u usporedbi s monoterapijom, postoji povećan rizik od teratogenih učinaka kada se antiepileptici primjenjuju u kombinaciji s

drugim lijekovima. Rizik je prijavljen kao ovisan o dozi; učinci su bili zapaženi kod svih doza. U žena koje se liječe topiramatom koje su već imale dijete s kongenitalnom malformacijom, čini se da uz izlaganje topiramatu postoji povećani rizik za malformacije u sljedećim trudnoćama.

- veću prevalenciju niske porođajne težine (<2500 grama) nakon liječenja topiramatom nego u referentnoj skupini.
- povećanu učestalost novorođenčadi male za gestacijsku dob (SGA; definirano kao tjelesna težina pri porođaju ispod 10. percentila korigirano za njihovu gestacijsku dob, stratificirano prema spolu). Dugotrajne posljedice SGA nalaza nisu se mogle utvrditi. Uzročna povezanost niske porođajne težine i SGA nije ustanovljena.

Indikacija epilepsija

Tijekom trudnoće, topiramat se može propisati samo nakon što se ženu u potpunosti informira o svim poznatim rizicima nekontrolirane epilepsije u trudnoći te o potencijalnim rizicima djelovanja lijeka na nerođeno dijete.

Indikacija prevencije migrene

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

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se topiramat izlučuje u mlijeko. Ne postoje kontrolirana klinička ispitivanja o izlučivanju topiramata u majčino mlijeko, no ograničena opažanja ukazuju na znatno izlučivanje topiramata u majčinom mlijeku. Učinci koji su bili zabilježeni u dojene novorođenčadi/dojenčadi liječenih majki uključuju proljev, pospanost, iritabilnost i neprimjereno dobivanje na tjelesnoj težini. Stoga, potrebno je donijeti odluku hoće li se prekinuti dojenje ili ukinuti liječenje topiramatom, uzimajući u obzir važnost uzimanja lijeka za majku (vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na smanjenu plodnost radi primjene topiramata (vidjeti dio 5.3). Djelovanje topiramata na plodnost u ljudi nije ustanovljeno.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Epiramat ima manji ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Topiramat djeluje na središnji živčani sustav i može dovesti do omamljenosti, omaglice ili drugih sličnih simptoma. Također 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 primjene topiramata procijenjena je na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja koja su obuhvatila 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 gdje se topiramat davao kao dodatna terapija primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, parcijalnih napadaja, napadaja vezanih uz Lennox-Gastautov sindrom i kao monoterapija za novodijagnosticiranu epilepsiju ili profilaksu migrene. Većina je nuspojava bila blaga do umjerena prema težini. Nuspojave identificirane tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet (označeno s “*”) prikazane su prema njihovoj incidenciji u kliničkim ispitivanjima u Tablici 1.

Učestalost je definirana prema sljedećim kategorijama:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
 vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
 nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Najučestalije nuspojave (one s incidencijom većom od 5% i većom od uočenih u placebo-skupini u barem jednoj indikaciji u dvostruko-slijepim kontroliranim ispitivanjima primjene topitramata) bile su: anoreksija, smanjen apetit, bradifrenija, depresija, ekspresivni poremećaj jezika, nesanica, poremećaj koordinacije, poremećaj pažnje, omaglica, disartrijska, disgeuzija, hipoestezija, letargija, poremećaj pamćenja, nistagmus, parestezije, somnolencija, tremor, dvoslike, zamućen vid, proljev, mučnina, umor, razdražljivost, smanjenje tjelesne težine.

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	nazofaringitis*				
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija	neutropenija*	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost			alergijski edem*
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija, smanjen apetit	metabolička acidoza, hipokalemija, pojačan apetit, polidipsija	hiperkloremična acidoza	
Psihijatrijski poremećaji	depresija	bradifrenija, nesanica, poremećaji ekspresivnog govora anksioznost, stanje konfuzije, dezorijentiranost, agresija, promijenjivo raspoloženje, agitacija, promjene raspoloženja, depresivno raspoloženje, ljutnja, abnormalno ponašanje	suicidalne misli, pokušaj suicida, halucinacije, psihotični poremećaj, auditorne halucinacije, vizualne halucinacije, apatija, nedostatak spontanog govora, poremećaj spavanja, afektivna labilnost, smanjen libido, nemir, plačljivost, disfemija, euforično raspoloženje, paranoja, tvrdoglavost, napadaji panike, suženje, poremećaj čitanja, inicijalna insomnija, afektivna zaravnjenost, abnormalno razmišljanje, gubitak libida, ravnodušnost, srednja	manija, panični poremećaj, osjećaj očaja*, hipomanija,	

			insomnija, zbunjenost, rano jutarnje buđenje, panične reakcije, porast raspoloženja		
Poremećaji živčanog sustava	parestezija, somnia, omaglica	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, amnezija, kognitivni poremećaj, mentalna oštećenja, poremećaj psihomotornih vještina, konvulzije, poteškoće u koordinaciji, tremor, letargija, hipostezijska, nistagmus, disgeuzija, poremećaj ravnoteže, disartrija, intencijski tremor, sedacija	depresivno stanje svijesti, grand mal napadaji, oštećenje vidnog polja, kompleksni parcijalni napadaji, poremećaj govora, psihomotorna hiperaktivnost, sinkopa, smetnje osjeta, slinjenje, hipersomnia, afazija, ponavljajući govor, hipokineza, diskinezija, posturalna omaglica, loša kvaliteta spavanja, osjećaj pečenja, gubitak osjeta, parosmija, cerebelarni sindrom, disestezijska, hipogeuzija, stupor, nespretnost, aura, ageuzija, disgrafija, disfazija, periferna neuropatija, presinkopa, distonija, formikacija	apraksija, poremećaj cirkadijarnog ritma spavanja, hiperestezijska, hiposmija, anosmija, esencijalni tremor, akinezija, neodgovaranje na podražaje	
Poremećaji oka		zamućen vid, diplopija, poremećaj vida	smanjena oštrina vida, skotome, miopija*, nenormalan osjet u oku*, suhoća oka, fotofobija, blefarospazam, pojačano suženje oka, fotopsija, midrijaza, prezbiopija	jednostrana sljepoća, prolazna sljepoća, glaukom, poremećaj akomodacije oka, promjenjena percepcija vidne dubine, scintilirajuća skotoma, edem vjeđa*, noćno sljepilo, ambliopija	glaukom uskog kuta*, makulopatija*, poremećaj pokretanja oka*, edem konjunktive* uveitis
Poremećaji uha i labirinta		vertigo, tinitus, bol u uhu	gluhoća, jednostrana gluhoća, neurosenzorna gluhoća, nelagoda u		

			uhu, poremećaj sluha		
Srčani poremećaji			bradikardija, sinus bradikardija, palpitacije		
Krvožilni poremećaji			hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine, navala vrućine	Raynaudov fenomen	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredorprsja		dispneja, epistaksa, nazalna kongestija, rinoreja, kašalj*	dispneja u naporu, hipersekrecija paranazalnih sinusa, disfonija		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev	povraćanje, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, abdominalna bol, suha usta, nelagoda u želucu, oralna parestezija, gastritis, nelagoda u trbuhu	pankreatitis, flatulencija. gastroezofagealni refluks, bol u donjem dijelu abdomena, oralna hipoestezija, gingivalno krvarenje, abdominalna distenzija, nelagoda u epigastriju, abdominalna osjetljivost, hipersekrecija sline, bol u ustima, zadah, 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, diskoloracija kože, alergijski dermatitis, oticanje lica	Stevens-Johnsonov sindrom*, multiformni eritem*, nenormalan miris kože, periorbitalni edem*, lokalizirana urtikarija	toksična epidermalna nekroliza*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, mišićni spazmi, mialgija, trzanje mišića, mišićna slabost, mišićno-koštana bol u prsima	oticanje zglobova*, mišićnokoštana ukočenost, bol u slabinama, umor mišića	nelagoda u ekstremitetima*	
Poremećaji		nefrolitijaza,	mokraćni kamenci,	kamenci u	

bubrega i mokraćnog sustava		polakizurija, dizurija	urinarna inkontinencija, hematurija, inkontinencija, urgentna mikcija, renalne kolike, bubrežna bol	mokraćovodu, renalna tubularna acidoza*	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektilna disfunkcija, seksualna disfunkcija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	pireksija, astenija, iritabilnost, poremećaj kretanja, nenormalni osjećaji, opće loše stanje	hipertermija, žeđ, bolest koja nalikuje gripi*, inertnost, hladnoća u perifernim dijelovima tijela, osjećaj pijanosti, osjećaj razdražljivosti	edem lica, kalcinoza	
Pretrage	smanjenje tjelesne težine	povećanje tjelesne težine*	kristalurija, nenormalan nalaz testa tandem načina hodanja tzv. Tandem gait test, smanjen broj leukocita, povišeni jetreni enzimi	smanjeni bikarbonati u krvi	
Socijalne okolnosti			poteškoće u učenju		

* Nuspojave ustanovljene iz postmarketinških spontanijh prijava. Njihova učestalost procijenjena je na temelju podataka dobivenih iz kliničkih ispitivanja.

Kongenitalne malformacije i ograničenja rasta fetusa (vidjeti dio 4.4 i dio 4.6).

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 suzenje
- 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.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Prijavljena su predoziranja topiramatom. Znakovi i simptomi uključivali su sljedeće: konvulzije, omamljenost, poremećaj govora, zamućenje vida, dvoslike, oslabljenu mentalnu aktivnost, letargiju, poremećaj koordinacije, stupor, hipotenziju, bol u abdomenu, agitaciju, omaglicu i depresiju. Kliničke posljedice u većini slučajeva nisu bile teške, ali su prijavljeni smrtni slučajevi nakon predoziranja s više lijekova istodobno uključujući i topiramat.

Predoziiranje topiramatom može dovesti do teške metaboličke acidoze (vidjeti dio 4.4).

Liječenje

Kod akutnog predoziranja topiramatom, ako je progutan nedavno, želudac se mora odmah isprazniti lavažom ili izazivanjem povraćanja. Pokazalo se da aktivni ugljen adsorbira topiramat *in vitro*. Treba primijeniti opće suportivne mjere, a bolesnik mora biti dobro hidriran. Hemodijaliza je učinkovita metoda uklanjanja topiramata iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici; ostali antiepileptici; ATK oznaka: N03AX11

Topiramat je antiepileptik klasificiran kao monosaharid supstituiran sulfamatom. Točan mehanizam kojim topiramat djeluje protiv napadaja i u profilaksi migrene nije poznat. Elektrofiziološkim i biokemijskim ispitivanjima na kultiviranim neuronima otkrivena su tri svojstva koja mogu doprinosti antiepileptičkoj djelotvornosti topiramata.

Topiramat je u ovisnosti o vremenu blokirao akcijske potencijale koje je učestalo izazivala produžena depolarizacija neurona, što upućuje na blokadu natrijevih kanala ovisno o stanju u kojem se oni nalaze. Topiramat je povećao frekvenciju kod koje je γ -aminobutirat (GABA) aktivirao GABA_A receptore, te je povećao sposobnost GABA-e da inducira ulazak kloridnih iona u neurone, što upućuje na to da topiramat pojačava aktivnost tog inhibitornog neurotransmitera.

Flumazenil, koji je antagonist benzodiazepina, nije blokirao taj učinak, niti je topiramat produžio trajanje otvorenosti kanala, po čemu se topiramat razlikuje od barbiturata, koji moduliraju GABA_A receptore.

Budući da se antiepileptički profil topiramata značajno razlikuje od antiepileptičkog profila benzodiazepina, topiramat možda modulira podvrstu GABA_A receptora koji su neosjetljivi na benzodiazepine. Topiramat je antagonizirao sposobnost kainata da aktivira receptore za kainat/AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiselina) podvrstu ekscitacijskih aminokiselinskih (glutamatnih) receptora, no nije iskazao vidljiv učinak na aktivnost N-metil-D-aspartata (NMDA) na podvrsti receptora za NMDA. Ti su učinci topiramata bili ovisni o koncentraciji u rasponu od 1 μ M do 200 μ M, pri čemu je minimalna aktivnost zamijećena pri koncentracijama od 1 μ M do 10 μ M.

Uz to, topiramat inhibira neke izoenzime karboanhidraze. Taj je farmakološki učinak mnogo slabiji od učinka acetazolamida, poznatog inhibitora karboanhidraze i ne smatra se da je to jedna od glavnih komponenata antiepileptičkog djelovanja topiramata.

Topiramat je u ispitivanjima u životinja iskazao antikonvulzivnu aktivnost u štakora i miševa, koja je dokazana testom maksimalnih napadaja izazvanih elektrošokom (*maximal electroshock seizure, MES*), te se pokazao djelotvornim u epileptičkim modelima glodavaca, uključujući toničke napadaje i one nalik na apsans u spontano epileptičnih štakora (*spontaneous epileptic rat, SER*), kao i toničke i kloničke napadaje u štakora izazvane podraživanjem amigdale ili globalnom ishemijom. Topiramat je jedino slabo učinkovit u blokiranju kloničkih napadaja izazvanih antagonistom GABA_A receptora pentilentetrazolom.

Ispitivanja na miševima koji su istodobno primali topiramat i karbamazepin ili fenobarbital pokazala su sinergističku antikonvulzivnu aktivnost, dok je topiramat u kombinaciji s fenitoinom pokazao aditivnu antikonvulzivnu aktivnosti. U dobro nadziranim ispitivanjima dodavanja drugog lijeka nije uočena korelacija između najmanjih koncentracija topiramata u plazmi i njegove kliničke djelotvornosti. Nema podataka koji bi upućivali na toleranciju u čovjeka.

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 ima dugo vrijeme poluživota u plazmi, linearnu farmakokinetiku, pretežno se uklanja putem bubrega, ne veže se značajnije na proteine plazme i nema klinički mjerodavnih djelatnih metabolita.

Topiramat nije jak induktor enzima koji metaboliziraju lijekove, može se uzimati bez obzira na jelo, a rutinsko praćenje njegovih koncentracija u plazmi nije potrebno. U kliničkim ispitivanjima nije bilo konzistentne povezanosti koncentracija u plazmi s djelotvornošću ni s učestalošću nuspojava.

Apsorpcija

Topiramat se apsorbira brzo i dobro. Nakon peroralne primjene 100 mg topiramata zdravim ispitanicima, srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) od 1,5 μ g/ml postignuta je unutar 2 do 3 sata (T_{max}).

Radioaktivnost izmjerena u urinu pokazala je da se nakon peroralne primjene 100 mg ¹⁴C-topiramata u prosjeku apsorbiralo 81 %. Hrana nije klinički značajno utjecala na bioraspoloživost topiramata.

Distribucija

Na proteine plazme veže se, općenito, 13 do 17 % topiramata. Nađeno je vezno mjesto za topiramat malog kapaciteta na eritrocitima, koje se može zasititi pri koncentraciji u plazmi od 4 µg/ml. Volumen distribucije varira neovisno o dozi. Srednji prividni volumen distribucije iznosio je 0,55 do 0,80 l/kg nakon jednokratnih doza u rasponu od 100 do 1200 mg. Uočen je utjecaj spola na volumen distribucije te vrijednosti u žena iznose oko 50 % onih u muškaraca. To se pripisuje većem postotku masnog tkiva u žena i nema kliničkoznačenje.

Biotransformacija

Topiramat se kod zdravih dobrovoljaca nije značajno metabolizirao (~20 %). U bolesnika koji istodobno primaju druge antiepileptike za koje se zna da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, metabolizira se oko 50 % topiramata. Iz plazme, urina i fecesa čovjeka izdvojeno je i identificirano šest metabolita, koji nastaju hidrosilacijom, hidrolizom i glukuronidacijom. Svaki od metabolita činio je manje od 3 % ukupne radioaktivnosti izlučene nakon primjene ¹⁴C-topiramata. Ispitana su dva metabolita koja su zadržala većinu strukturnih obilježja topiramata, te se pokazalo da je njihova antikonvulzivna aktivnost slaba ili nikakva.

Eliminacija

Kod ljudi se nepromijenjeni topiramat i njegovi metaboliti uglavnom eliminiraju putem bubrega (najmanje 81 % doze). Oko 66 % doze ¹⁴C-topiramata izlučilo se u nepromijenjenu obliku u urin unutar četiri dana. Pri primjeni topiramata dvaput na dan u dozi od 50 mg ili 100 mg, srednji bubrežni klirens iznosio je, redom, oko 18 ml/min i 17 ml/min. Ima dokaza o reapsorpciji topiramata u bubrežnim kanalićima. Tome u prilog govore i rezultati ispitivanja u štakora, kojima se topiramat davao istodobno s probenecidom, pri čemu je zamijećen značajan porast bubrežnog klirensa topiramata. Ukupni plazmatski klirens u čovjeka pri peroralnoj primjeni iznosi oko 20 do 30 ml/min.

Linearnost/nelinearnost

Varijabilnost koncentracija topiramata u plazmi između različitih ljudi je mala i stoga mu je farmakokinetika predvidljiva. Farmakokinetika topiramata linearna je, plazmatski klirens je konstantan, a područje pod koncentracijskom krivuljom u plazmi u zdravih se ispitanika povećavalo proporcionalno s dozom, u rasponu jednokratnih peroralnih doza od 100 do 400 mg. U bolesnika s urednom funkcijom bubrega koncentracije lijeka u plazmi dostižu stanje dinamičke ravnoteže nakon 4 do 8 dana. Srednja C_{max} nakon višekratnog uzimanja 100 mg po shemi dvaput na dan u zdravih je ispitanika iznosila 6,76 µg/ml. Nakon višekratne primjene doza od 50 mg i 100 mg topiramata po shemi dvaput na dan, srednje vrijeme polueliminacije iz plazme iznosilo je oko 21 sat.

Primjena s drugim AED-ovima

Pri višekratnoj primjeni doza od 100 do 400 mg topiramata po shemi dvaput na dan istodobno s fenitoinom ili karbamazepinom, koncentracije topiramata u plazmi povećavale su se razmjerno dozi.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤70 ml/min) smanjuju se plazmatski i bubrežni klirens topiramata. Slijedom toga, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega mogu se, pri određenoj dozi, očekivati više plazmatske koncentracije topiramata u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s bolesnicima čija je funkcija bubrega uredna. 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.

Topiramat se iz plazme učinkovito odstranjuje 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.

Oštećenje funkcije jetre

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

Starije osobe

U starijih bolesnika bez podležeće bolesti bubrega, plazmatski klirens topiramata nije promijenjen.

Pedijatrijska populacija (farmakokinetika do 12 godina starosti)

Farmakokinetika topiramata u djece je linearna, kao i u odraslih koji topiramat uzimaju kao dopunski lijek; klirens ne ovisi o dozi, a ravnotežne koncentracije u plazmi povećavaju se razmjerno dozi. U djece je, međutim, klirens veći, a vrijeme polueliminacije kraće. Slijedom toga, koncentracije topiramata u plazmi pri jednakoj dozi izraženoj u mg/kg tjelesne težine, mogu u djece biti manje u usporedbi s odraslim osobama. Kao i u odraslih, jetreni enzimi induciraju smanjenje antiepileptičkih lijekova u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima plodnosti, unatoč maternalnoj i paternalnoj toksičnosti već pri dozi od 8 mg/kg/dan, nisu uočeni učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora pri dozama od 100 mg/kg/dan.

Topiramat je u nekliničkim ispitivanjima pokazao teratogene učinke u ispitivanih vrsta (miševi, štakori, kunići). U miševa se smanjila težina fetusa i usporilo okoštavanje kostura pri dozi od 500 mg/kg/dan, pri kojoj je bila izražena i maternalna toksičnost. Ukupni broj fetalnih malformacija kod miševa povećao se u svim ispitivanim skupinama (koje su primale 20, 100 ili 500 mg/kg/dan).

Kod štakora se o dozi ovisna maternalna i embrio-fetalna toksičnost (smanjena težina fetusa i/ili sporije okoštavanje kostura) očitovala pri dozama od 20 mg/kg/dan naviše, a teratogenost (defekti udova i prstiju) pri dozama od 400 mg/kg/dan naviše. U kunića se o dozi ovisna maternalna toksičnost javljala pri dozama od 10 mg/kg/dan naviše, embrio-fetalna toksičnost (povećana smrtnost) pri dozama od 35 mg/kg/dan naviše, a teratogenost (malformacije rebra i kralježnice) pri dozi od 120 mg/kg/dan.

Teratogeni učinci zamijećeni u štakora i kunića bili su slični onima pri primjeni inhibitora karboanhidraze, koji u ljudi nisu bili povezani s malformacijama. Bilo je i naznaka o djelovanju na rast, koje su se očitovale manjom težinom mladunčadi pri okotu i tijekom laktacije, ako su ženke primale 20 ili 100 mg/kg/dan tijekom gestacije i laktacije. U štakorica topiramat prolazi kroz placentnu zapreku.

Pri svakodnevnoj peroralnoj primjeni topiramata u dozama do 300 mg/kg/dan, u mladunčadi štakora čija je razvojna dob odgovarala dojenačkoj, dječjoj i mladenačkoj dobi, javila se toksičnost slična onoj u odraslih životinja (smanjeni unos hrane, smanjena tjelesna težina, centrobularna hepatocelularna hipertrofija). Nije bilo mjerodavnih učinaka na rast dugih kostiju (tibija) ni na mineralnu gustoću kostiju (femur), na razvoj prije odbića ni na reproduktivni razvoj, na neurološki razvoj (uključujući procjenu pamćenja i učenja), na sazrijevanje, na plodnost, ni na pokazatelje dobivene hysterotomijom.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
škrob prethodno geliran
škrob prethodno djelomično geliran
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat.

Film ovojnica tablete

hipromeloza
polisorbat 80
talk

bojila:

Epiramat 25 mg filmom obložene tablete: titanijev dioksid (E171).

Epiramat 50 mg filmom obložene tablete: titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172).

Epiramat 100 mg filmom obložene tablete: titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 filmom obloženih tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz Baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Epiramat 25 mg tablete: HR-H-363242016
Epiramat 50 mg tablete: HR-H-856634477
Epiramat 100 mg tablete: HR-H-575505055

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. ožujka 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. svibnja 2020.