

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg, 50 mg ili 100 mg topiramata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna TIRAMAT 25 mg filmom obložena tableta sadrži 0,4 mg laktoze hidrat.

Jedna TIRAMAT 50 mg filmom obložena tableta sadrži 0,4 mg laktoze hidrat.

Jedna TIRAMAT 100 mg filmom obložena tableta sadrži 0,05 mg azo boje Sunset Yellow FCF (E 110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

TIRAMAT 25 mg je bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, promjera $6,1 \pm 0,1$ mm.

TIRAMAT 50 mg je žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, promjera $8,1 \pm 0,1$ mm.

TIRAMAT 100 mg je narančasta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta, dimenzija $6,6 \pm 0,1$ mm x $13,6 \pm 0,1$ mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

Topiramata 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

Doziranje

Preporučuje se liječenje započeti s 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 optimalan klinički ishod. Dodavanje ili ukidanje fenitoina i karbamazepina, kao dodatnog liječenja uz topiramata, može zahtijevati prilagodbu doze topiramata.

U bolesnika sa ili bez epilepsije ili napada u povijesti bolesti, antiepileptici se, uključujući i topiramata, moraju postupno ukidati kako bi se smanjio potencijal za napade ili povećanje učestalosti napada. U kliničkim ispitivanjima, dnevna doza bila je smanjivana u tjednim intervalima za 50-100 mg u odraslih bolesnika s epilepsijom te za 25-50 mg u 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 razdoblja od 2-8 tjedana.

Monoterapija epilepsije

Općenito

Prilikom ukidanja konkomitantnih antiepileptika kako bi se postigla monoterapija topiramatom, potrebno je razmotriti moguće učinke na kontrolu napada. 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 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 dulji.

Preporučena početna ciljna doza topiramata kao monoterapije u 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 podležće 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 mase navečer kroz prvi tjedan. Nakon toga, doza se mora povećavati u razmacima od jednog ili dva tjedna, za 0,5 do 1 mg/kg/dan, primijenjeno u dvije podijeljene doze. Ukoliko dijete ne može podnijeti ovakav način titracije, povećanja doze mogu biti manja ili razmak između dva povećanja doze dulji.

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

Dodatna terapija epilepsije (parcijalnih napada sa ili bez sekundarnih generaliziranih napada, primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napada ili napada vezanih uz Lennox-Gastautov 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. U 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 2 godine i starija)

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

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

Migrena

Odrasli

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata za prevenciju migrene je 100 mg/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.

U 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 topiramata u prevenciji migrene u djece se ne preporučuje s obzirom da nedostaju podaci o sigurnosti i djelotvornosti.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ($CL_{CR} \leq 70$ 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.).

U bolesnika koji boluju od završnog stadija zatajenja bubrega, obzirom da se topiramat uklanja iz plazme hemodijalizom, potrebno je na dan hemodijalize primijeniti dodatnu dozu topiramata 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.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Starije osobe

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

Način primjene

Topiramat je namijenjen je za oralnu primjenu. Ne preporučuje se lomljenje filmom obloženih tableta.

Topiramat se može uzimati neovisno o obrocima hrane.

4.3. Kontraindikacije

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Suicid/suicidalne misli

U bolesnika liječenih antiepilepticima pri različitim indikacijama, prijavljene su suicidalne misli i ponašanje. Meta-analizom randomiziranih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika pokazano je malo povećanje rizika suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam rizika nije poznat, a postojeći podaci 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% u bolesnika liječenih topiramatom (46 slučajeva od 8652 liječena bolesnika) i skoro 3 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.

Epileptički napadi

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

Promjena raspoloženja/depresija

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

Hidracija

Tijekom uzimanja topiramata vrlo je važna odgovarajuća hidracija. Hidracija može smanjiti rizik od pojave nefrolitijaze (vidjeti dolje). Odgovarajuća hidracija prije i tijekom aktivnosti kao što je tjelovježba ili pri izloženosti visokim temperaturama, može smanjiti rizik od nuspojava povezanih sa zagrijavanjem (vidjeti dio 4.8.).

Oligohidroza

Postoje izvješća o oligohidrozi (oslabljenom znojenju) u bolesnika liječenih topiramatom. Oslabljeno znojenje praćeno porastom tjelesne temperature (hipertermija) najčešće nastaje u male djece izložene visokoj temperaturi okoliša.

Nefrolitijaza

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

Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodno stvaranje kamenaca, nefrolitijazu u obiteljskoj anamnezi i hiperkalciuriju. Niti jednim od ovih čimbenika rizika ne može se pouzdano predvidjeti

nastajanje kamenaca tijekom liječenja topiramatom. Također, bolesnici koji istodobno uzimaju druge lijekove povezane s nefrolitijazom mogu imati dodatno povećani rizik.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Akutna miopija i sekundarni glaukom uskog kuta

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

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

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

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

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

Ovisno o podležećim poremećajima, uz terapiju topiramatom preporučuje se odgovarajuće praćenje i određivanje serumske razine bikarbonata. Ako se pojave znakovi i simptomi metaboličke acidoze (Kussmaulovo disanje, dispneja, anoreksija, mučnina, povraćanje, pojačan umor, tahikardija ili aritmija), potrebno je odrediti koncentraciju bikarbonata u serumu. Ako se metabolička acidoza pojavi i perzistira, treba razmotriti smanjenje doze topiramata ili postupno prekinuti liječenje.

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

Poremećaj kognitivnih funkcija

U bolesnika s epilepsijom poremećaj kognitivnih funkcija je multifaktorijalan i može biti posljedica osnovnog uzroka epilepsije ili primjena antiepileptika. U literaturi postoje izvješća o poremećaju kognitivnih funkcija u odraslih bolesnika liječenih topiramatom, što je zahtijevalo smanjenje doze ili prekid terapije. Međutim, nedovoljno je istraživanja u kojima je analiziran učinak topiramata na kognitivne funkcije u djece i učinak lijeka u tom smislu nije razjašnjen.

Smanjenje tjelesne mase

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

Žene s reproduktivnim potencijalom

Kada se primjenjuje u trudnica, topiramat može uzrokovati oštećenje fetusa i ograničenje rasta fetusa (fetus premalen za gestacijsku dob i niska porođajna težina). Podaci iz sjevernoameričkog registra trudnoća s antiepileptičkim lijekovima, (engl. "North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry") za topiramat 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.).

Tiramat 25 mg i 50 mg tablete sadrže laktozu

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

TIRAMAT tablete sadrže natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 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, valproičnoj kiselini, fenobarbitalu, primidonu) nema utjecaja na njihove koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, osim u pojedinim bolesnika u kojih dodatak topiramata fenitoinu može dovesti do porasta koncentracije fenitoina u plazmi. Ovo je vjerojatno posljedica inhibicije specifične izoforme enzima citokroma

(CYP2C19). Stoga je potrebno svim bolesnicima koji uzimaju fenitoin, a pokazuju kliničke znakove ili simptome toksičnosti, kontrolirati razinu fenitoina u plazmi.

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

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

Utjecaj drugih antiepileptika na topiramata

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

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

Rezultati ovih interakcija sažeti su u sljedećoj tablici:

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

↔ = Nema utjecaja

** = Koncentracija u plazmi raste u pojedinih bolesnika

↓ = Koncentracija u plazmi pada

NI = Nije ispitano

Interakcije s ostalim lijekovima

Digoksin

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

Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS-a)

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

Gospina trava (Hypericum perforatum)

Prilikom istodobne primjene topiramata i gospine trave postoji rizik od smanjenja koncentracije topiramata u plazmi, s posljedičnim gubitkom učinkovitosti. Nisu provedena klinička ispitivanja u kojima se procjenjivala ova potencijalna interakcija.

Oralni kontraceptivi

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija u zdravih žena uz istodobnu primjenu kombiniranog oralnog kontraceptiva koji sadrži 1 mg noretindrona (NET) i 35 µg etinilestradiola (EE), topiramata u dozi 50 do 200 mg/dan bez istodobno uzimanih drugih lijekova nije bio povezan sa statistički značajnim promjenama u prosječnoj bioraspoloživosti (AUC) bilo koje komponente oralnog kontraceptiva. U drugom je ispitivanju bioraspoloživost EE-a bila statistički značajno manja pri dozama topiramata od 200, 400 i 800 mg/dan (18%, 21% i 30%), u bolesnica s epilepsijom kojima je topiramat bio dodatno liječenje uz valproičnu kiselinu. U oba ispitivanja, topiramat (50-200 mg/dan u zdravih žena i 200-800 mg/dan u bolesnica s epilepsijom) nije značajno utjecao na bioraspoloživost NET-a. Premda je postojao o dozi ovisan pad bioraspoloživosti EE-a pri dozama između 200-800 mg/dan (u bolesnica s epilepsijom), nije bilo značajne o dozi ovisne promjene bioraspoloživosti EE-a pri dozama 50-200 mg/dan (u zdravih žena). Klinička važnost ovih promjena nije poznata. U bolesnica koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive i topiramat mora se uzeti u obzir smanjenje kontracepcijske učinkovitosti i češće pojave probojnog krvarenja. Bolesnice koje uzimaju kontraceptive koji sadrže estrogene, treba upozoriti da prijave svako odstupanje od uobičajenog menstrualnog krvarenja. Kontracepcijski učinak može biti smanjen čak i u odsutnosti probojnog krvarenja.

Litij

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

Risperidon

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

Hidroklorotiazid (HKTZ)

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

Metformin

U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenjivala farmakokinetika metformina i topiramata u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Rezultati su pokazali da se srednja C_{max} i srednji AUC_{0-12h} metformina povećavaju za 18%, odnosno 25%, dok srednji CL/F pada za 20%, kada se metformin primjenjuje istodobno s topiramatom. Topiramata nije utjecao na t_{max} metformina. Klinička važnost učinka topiramata na farmakokinetiku metformina nije jasna. Čini se da je klirens topiramata smanjen kada se uzima istodobno s metforminom. Opseg promjene klirensa nije poznat. Klinička važnost učinka metformina na farmakokinetiku topiramata nije jasna.

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

Pioglitazon

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

Glibenklamid

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

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

Drugi oblici interakcija

Lijekovi koji povećavaju sklonost nastanku nefrolitijaze

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

Valproična kiselina

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

Hipotermija, definirana kao nenamjerno smanjenje središnje temperature tijela $<35^{\circ}C$, povezana s istodobnom primjenom topiramata i valproične kiseline prijavljena je i vezano sa i bez hiperamonemije. Ova nuspojava u bolesnika koji istodobno uzimaju topiramata 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 utvrdile potencijalne farmakokinetičke interakcije između topiramata i drugih lijekova. Promjene u vršnoj koncentraciji (C_{max}) i površini ispod koncentracijske krivulje (AUC), kao posljedica interakcija, prikazane su u sljedećoj tablici. Drugi stupac (Koncentracija istovremeno primijenjenog lijeka) opisuje što se događa s koncentracijom lijeka navedenog u prvom stupcu kada mu se doda topiramata. Treći stupac (Koncentracija topiramata) opisuje kako istovremena primjena lijeka navedenog u prvom stupcu utječe na koncentraciju topiramata.

Tablica: Sažetak rezultata dodatnih farmakokinetičkih ispitivanja interakcije lijekova

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

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

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

NI = nije ispitano

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

^b = AUC flunarizina povećala se za 14% u ispitanika koji su uzimali samo flunarizin. Povećanje bioraspoloživosti može se pripisati nakupljanju tijekom postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

TPM = topiramata

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan uz topiramata

Topiramata je bio teratogen za miševce, štakore i kuniće (vidjeti dio 5.3.). Kod štakora, topiramata prelazi placentarnu barijeru.

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

Klinički podaci iz registara trudnoća ukazuju da novorođenčad izložena topiramatu u monoterapiji ima:

- Povećani rizik od kongenitalnih malformacija (poput rascjepa usne/nepca, hipospadije i anomalija koje uključuju razne tjelesne sustave) nakon izlaganja u prvom tromjesečju trudnoće. Podaci iz sjevernoameričkog registra trudnoća s antiepileptičkim lijekovima „North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry“ za topiramata u monoterapiji pokazali su približno 3 puta veću prevalenciju velikih kongenitalnih malformacija (4,3%), u usporedbi s referentom skupinom koja nije

uzimala antiepileptike (1,4%). Dodatno, podaci iz drugih ispitivanja ukazuju da, u usporedbi s monoterapijom, postoji povećan rizik od teratogenih učinaka kada se antiepileptici primjenjuju u kombiniranoj terapiji. 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 mase (<2500 grama) u usporedbi s referentnom skupinom.
- Povećanu prevalenciju novorođenčadi male za gestacijsku dob (SGA, definirano kao tjelesna masa pri porođaju ispod 10.-tog percentila korigirano za njihovu gestacijsku dob, stratificirano prema spolu). Dugotrajne posljedice SGA nalaza nisu se mogle utvrditi.

Indikacija epilepsija

Tijekom trudnoće, topiramat se može propisati samo nakon što se ženi objasne svi poznati rizici nekontrolirane epilepsije u trudnoći i potencijalni rizici primjene lijeka za nerođeno dijete.

Indikacija prevencija migrene

Topiramat je kontraindiciran u trudnoći te u žena generativne 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. Izlučivanje topiramata u majčino mlijeko nije ispitano u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Ograničena zapažanja u bolesnica upućuju na znatno izlučivanje topiramata u majčinom mlijeku. Učinci koji su bili zabilježeni u dojene novorođenčadi/dojenčadi liječenih majki uključuju proljev, pospanost, iritabilnost i nedostatno dobivanje na tjelesnoj težini. Stoga, potrebno je donijeti odluku hoće li se prekinuti dojenje ili ukinuti/uzdržati se od liječenja topiramatom, pri tome vodeći računa o važnosti lijeka za majku (vidjeti dio 4.4.).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na smanjenu plodnost zbog 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

Topiramat malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Topiramat djeluje na središnji živčani sustav te može izazvati omamljenost, omaglicu i slične simptome. Također može izazvati smetnje vida i/ili zamućen vid. Ove nuspojave mogu potencijalno biti opasne u bolesnika koji upravljaju vozilom ili rade sa strojem, osobito dok sam bolesnik ne stekne iskustvo s navedenim lijekom.

4.8. Nuspojave

Sigurnost primjene topiramata ocijenjena je na temelju baze podataka o kliničkim ispitivanjima, u koju je uključeno 4111 bolesnika iz 20 dvostruko slijepih ispitivanja (3182 ispitanika na topiramatu i 929 na placebo) te 2847 bolesnika iz 34 otvorena ispitivanja, gdje se topiramat davao kao dodatno liječenje u slučajevima primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napada, parcijalnih napada, napada povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom ili kao monoterapija za novo dijagnosticiranu epilepsiju ili prevenciju migrene. Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine. Nuspojave identificirane tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet (označene s “*”) prikazane su u Tablici 1.

Učestalost je definirana prema 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 $< 1/1000$) i nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Tablica 1. Nuspojave topiramata

Organski sustavi	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 eritem*
Poremećaj metabolizma i prehrane		anoreksija, smanjen apetit	metabolička acidoza, hipokalemija, pojačan apetit, polidipsija	hiperkloremična acidoza	
Psihijatrijski poremećaji	depresija	bradifrenija, nesanica, poremećaj ekspresivnog govora, anksioznost, stanje konfuzije, dezorijentacija, agresija, promjenjivo raspoloženje, agitacija, izmjene raspoloženja, depresivno raspoloženje, ljutnja, abnormalno ponašanje	suicidalne 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	manija, panični poremećaj, osjećaj očaja*, hipomanija	

			mišljenja, gubitak libida, ravnodušnost, srednja insomnija, zbunjenost, rano jutarnje buđenje, panične reakcije, porast raspoloženja		
Poremećaji živčanog sustava	parestezija, somnolencija, omaglica	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, amnezija, kognitivni poremećaj, mentalna oštećenja, poremećaj psihomotornih vještina, konvulzije, poteškoće u koordinaciji, tremor, letargija, hipoestezija, nistagmus, dizgeuzija, poremećaj ravnoteže, dizartrija, intencijski tremor, sedacija	depresivno stanje svijesti, <i>grand mal</i> napadi, oštećenje vidnog polja, kompleksni parcijalni napadi, poremećaj govora, psihomotorna hiperaktivnost, sinkope, smetnje osjeta, slinjenje, hipersomnija, afazija, ponavljajući govor, hipokinezija, diskinezija, posturalna omaglica, loša kvaliteta spavanja, osjećaj pečenja, gubitak osjeta, parosmija, cerebelarni sindrom, dizestezija, hipogeuzija, stupor, nespretnost, aura, ageuzija, disgrafija, disfazija, periferna neuropatija, presinkope, distonija, formikacija	apraksija, poremećaj cirkadijarnog ritma spavanja, hiperestezija, hiposmija, anosmija, esencijalni tremor, akinezija, 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,	sljepoća jednog oka, prolazna sljepoća, glaukom, poremećaj akomodacije oka, promjena percepcije vidne dubine,	glaukom uskog kuta*, makulopatija*, poremećaj pokretanja oka*, edem konjunktive*, uveitis

			midrijaza, prezbiopija	scintilirajući skotom, edem vjeđa*, noćna sljepoća, ambliopija	
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 poremećaji			hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine, navala vrućine	Raynaudov fenomen	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja, epistaksa, nazalna kongestija, rinoreja, kašalj*	dispneja u naporu, hipersekrecija paranazalnog sinusa, disfonija		
Poremećaj probavnog sustava	mučnina, proljev	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 sline, bol u ustima, zadah u ustima, osjećaj pečenja u ustima		
Poremećaj jetre i žuči				hepatitis, zatajenje jetre	
Poremećaj kože i potkožnog tkiva		alopecija, osip, pruritus	anhidroza, facijalna hipoestezija, urtikarija, eritem, generalizirani pruritus, makularni osip, obezbojenje kože, alergijski	Stevens- Johnsonov sindrom*, multiformni eritem*, nenormalan kožni miris, periorbitalni edem*,	toksična epidermalna nekroliza*

			dermatitis, oticanje lica	lokalizirana urtikarija	
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, spazam mišića, mijalgija, trzanje mišića, mišićna slabost, koštano- mišićna bol u prsima	oticanje zglobova*, mišićno-koštana ukočenost, bol u slabinama, umor mišića	nelagoda u ekstremitetima*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		nefrolitijaza, polakiurija, dizurija	mokraćni kamenci, urinarna inkontinencija, hematurija, inkontinencija, urgentna mikcija, bubrežne kolike, bubrežna bol	kamenci u 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 nalik gripi*, inertnost, hladnoća u perifernim dijelovima tijela, osjećaj pijanosti, osjećaj razdražljivosti	otok lica, kalcinoza	
Pretrage	smanjenje tjelesne mase	povećanje tjelesne mase*	prisutnost kristala u urinu, odstupanja u testu tandemskog hoda, smanjen broj leukocita, povišeni jetreni enzimi	smanjeni bikarbonati	
Socijalne okolnosti			otežano učenje		

*Spontano prijavljene nuspojave nakon stavljanja lijeka na tržište. Njihova učestalost je procijenjena na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja.

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Zabilježeni su slučajevi predoziranja topiramatom. Znakovi i simptomi predoziranja uključuju: konvulzije, pospanost, govorne smetnje, zamucenje vida, diplopiju, oslabljenu mentalnu aktivnost, letargiju, poremećaj koordinacije, stupor, hipotenziju, bol u abdomenu, agitaciju, omaglicu i depresiju. U većini slučajeva kliničke posljedice nisu bile teške, ali su zabilježeni smrtni slučajevi nakon predoziranja kombinacijom više lijekova među kojima je bio i topiramat.

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

Liječenje

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

Topiramat se učinkovito odstranjuje iz organizma hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX11.

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

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

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

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

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

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

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

Apsans

Provedena su dva nekontrolirana klinička ispitivanja topiramata u djece u dobi 4-11 godina (CAPSS-326 i TOPAMAT-ABS-001). U jedno ispitivanje je uključeno 5, a u drugo 11 djece. Istraživanja su prekinuta prije planiranog roka, zbog izostanka terapijskog učinka lijeka. U istraživanjima su primijenjene doze topiramata do približno 12 mg/kg u istraživanju TOPAMAT-ABS-001 i 9 mg/kg ili 400 mg/dan u istraživanju CAPSS-326. Na temelju ovih istraživanja nije moguće donijeti zaključke o terapijskoj učinkovitosti i sigurnosti topiramata u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

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

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

U zdravih dobrovoljaca topiramata se ne metabolizira značajno (svega otprilike 20%). Metabolizira se do 50% kod bolesnika koji istodobno primaju druge antiepileptike, koji su poznati induktori jetrenih enzima. Iz plazme, urina i stolice čovjeka izolirano je, opisano i identificirano šest metabolita koji nastaju procesom hidrosilacije, hidrolize i glukuronidacije. Svaki metabolit predstavlja manje od 3% ukupne radioaktivnosti koja se izlučuje nakon primjene ¹⁴C-topiramata. Testirana su dva metabolita koja u najvećoj mjeri zadržavaju strukturu topiramata, ali su pokazala slab ili nikakav antikonvulzivni učinak.

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

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

Primjena s drugim antiepilepticima

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≤ 70 ml/min) smanjen je klirens iz plazme i bubrežni klirens. Zbog toga se očekuju veće koncentracije topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže za doze primijenjene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u usporedbi s bolesnicima s urednom funkcijom bubrega. Također, bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega imat će dulje vrijeme postizanja stanja dinamičke ravnoteže pri svakoj dozi. U bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se polovica uobičajene početne doze kao i doze održavanja.

Topiramata se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Produljeno vrijeme hemodijalize može uzrokovati pad koncentracije topiramata ispod razine koja je potrebna za održavanje antikonvulzivnog učinka. Kako bi se izbjegao brzi pad koncentracije topiramata u plazmi tijekom hemodijalize, potrebna je dodatna doza topiramata. U slučaju prilagodbe doziranja potrebno je uzeti u obzir sljedeće: vrijeme trajanja dijalize, brzinu klirensa primjenjivanog sistema za dijalizu, i učinkoviti renalni klirens topiramata u bolesnika koji se dijalizira.

Oštećenje funkcije jetre

Klirens topiramata iz plazme smanjuje se prosječno za 26% u bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom jetre. Stoga je topiramata potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija (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 proporcionalno dozi. Djeca, međutim, imaju veći klirens i kraći poluvijek eliminacije. Posljedično, koncentracije u plazmi nakon primjene iste doze topiramata (u mg/kg tjelesne mase) u djece mogu biti niže nego u odraslih. Kao i u odraslih, istodobna primjena antiepileptika koji induciraju mikrosomalne enzima jetre smanjuje koncentraciju topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3. Neeklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra

Celuloza, mikrokristalična

Manitol (E421)

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Škrob, prethodno geliran

Krospovidon

Povidon

Magnezijev stearat

Karnauba vosak

Film ovojnica

TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Laktoza hidrat

Makrogol/PEG 4000

TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Laktoza hidrat

Makrogol/PEG 4000

Talk

Propilenglikol

Quinoline yellow (E104)

TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Propilenglikol

Sunset yellow (E110)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

TIRAMAT 25 i 50 mg filmom obložene tablete: 60 (2x30) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete: 60 (3x20) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5,

48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-258427363
TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-944241717
TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-992783167

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studeni 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 05. veljače 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.02.2021.