

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

- ▲ TIRAMAT 25 mg filmom obložena tableta
 - ▲ TIRAMAT 50 mg filmom obložena tableta
 - ▲ TIRAMAT 100 mg filmom obložena tableta
- topiramata*

1. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25, 50 ili 100 mg topiramata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

2. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tiramata 25 je bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta.

Tiramata 50 je žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta.

Tiramata 100 je narančasta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Za optimizaciju liječenja topiramatom nije potrebno pratiti koncentraciju lijeka u plazmi. Rijetko, ako se topiramata uvodi kao dodatna terapija fenitoinu, potrebno je prilagoditi dozu fenitoina kako bi se postigao optimalan klinički ishod. Uvođenje ili prekid liječenja fenitoinom ili karbamazepinom kod bolesnika koji uzimaju topiramata može zahtijevati prilagodbu doze topiramata.

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

Monoterapija epilepsije

Općenito

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

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

Odrasli

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

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

Pedijatrijska populacija (djeca starija od 6 godina)

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

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

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

Odrasli

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

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

Ove preporuke za doziranje odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije osobe s urednom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

Migrena

Odrasli

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

Pedijatrijska populacija

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

Opće preporuke za doziranje u posebnim skupinama bolesnika

Zatajenje bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ($CL_{CR} \leq 70$ mL/min), topiramata treba oprezno primjenjivati jer je smanjen klirens lijeka. Osobe s poznatim oštećenjem bubrežne funkcije mogu imati produljeno vrijeme potrebno za postizanje stanja dinamičke ravnoteže pri svakoj dozi lijeka. Preporučena je primjena polovice uobičajene početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrežne funkcije, a s obzirom da se topiramata uklanja iz plazme hemodijalizom, u dane kada se provodi hemodijaliza potrebno je primijeniti dodatnu dozu topiramata, koja iznosi otprilike polovicu uobičajene dnevne doze. Dodatna doza lijeka treba se primijeniti u podijeljenim dozama na početku i po završetku postupka hemodijalize. Dodatna doza može se razlikovati ovisno o tipu opreme koji se koristi za dijalizu (vidjeti dio 5.2).

Zatajenje jetre

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

Starije osobe

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

Način primjene

Topiramata je namijenjen je za oralnu primjenu. Ne preporučuje se lomljenje filmom obloženih tableta. Topiramata se može uzimati neovisno o obrocima hrane.

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

Žene s reproduktivnim potencijalom

Kada se primjenjuje u trudnica, topiramata može uzrokovati 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 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 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).

Oligohidroza

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

Poremećaji raspoloženja/depresija

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

Suicid/suicidalne misli

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

U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima topiramata, događaji povezani sa suicidom, poput suicidalnih misli, pokušaja suicida i samoga suicida dogodili su se uz učestalost od 0,5% u bolesnika liječenih topiramatom (46 od 8652 liječenih bolesnika), što je približno 3 puta veća incidencija u usporedbi s placebom (0,2%; 8 od 4045 liječenih bolesnika). Stoga se u bolesnika moraju pratiti znakovi suicidalnih misli i ponašanja te je potrebno razmotriti odgovarajuće mjere liječenja. Bolesnike (i osobe koje o njima skrbe) potrebno je savjetovati da zatraže medicinsku pomoć kod pojave znakova suicidalnih misli ili ponašanja.

Nefrolitijaza

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ($CL_{CR} \leq 70$ mL/min), topiramatom treba oprezno primjenjivati jer je smanjen klirens lijeka. Za posebne preporuke o doziranju lijeka 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 zatvorenog kuta

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

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

Potrebno je procijeniti treba li bolesnika s pozitivnom anamnezom za bolesti oka uopće liječiti topiramatom.

Oštećenje vidnog polja

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

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

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

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

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

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.

Hiperamonijemija i encefalopatija

Hiperamonijemija s ili bez encefalopatije bila je prijavljena uz liječenje topiramatom (vidjeti dio 4.8). Čini se kako je rizik za pojavu hiperamonijemije uz topiramat povezan s dozom. Hiperamonijemija je bila češće prijavljena kada se topiramat uzimao istovremeno s valproatnom kiselinom (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika kod kojih su se razvili neobjašnjiva letargija i promjene mentalnog statusa povezane s monoterapijom topiramata ili pomoćnom terapijom, preporučuje se uzeti u obzir hiperamonijemijsku encefalopatiju i mjerenje razine amonijaka.

Smanjenje tjelesne težine

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

Intolerancija laktoze

TIRAMAT 25 mg i 50 mg tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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 pojedinih bolesnika u kojih dodatak topiramata fenitoinu može dovesti do porasta koncentracije fenitoina u plazmi. Ovo je vjerojatno posljedica inhibicije specifične izoforme enzima citokroma (CYP2C19). Stoga je potrebno svim pacijentima koji uzimaju fenitoin, a pokazuju kliničke znakove ili simptome toksičnosti, kontrolirati razinu fenitoina u plazmi.

Farmakokinetičko ispitivanje interakcija u bolesnika s epilepsijom pokazalo je kako dodavanje topiramata lamotriginu nije imalo utjecaja na koncentraciju lamotrigina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, 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.

Topiramatom 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 topiramatom

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 na koncentraciju u plazmi (promjena ≤ 15%)

** = Koncentracija u plazmi raste u pojedinih bolesnika

↓ = Koncentracija u plazmi pada

NI = Nije ispitano

Ostale interakcije lijekova

Digoksin

U studiji s jednokratnom primjenom lijeka, površina ispod 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 smanjenja koncentracije topiramata u plazmi, s posljedičnim gubitkom učinkovitosti. Nema kliničkih studija koje bi ispitale ovu potencijalnu interakciju.

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 drugoj je studiji bioraspoloživost EE-a bila statistički značajno manja pri dozama topiramata od 200, 400 i 800 mg/dan (18%, 21% i 30%), u bolesnica s epilepsijom kojima je topiramata bio dodatno liječenje uz valproičnu kiselinu. U obje studije, topiramata (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 topiramata 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 menstruacijskog 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) za 16% pri dozi topiramata od 250 mg/dan i 33% pri dozi topiramata od 400 mg/dan. Međutim, kada se risperidon primjenjivao sam ili u kombinaciji s topiramatom, razlike u bioraspoloživosti aktivne komponente nisu bile statistički značajne. Uočene su minimalne promjene farmakokinetike aktivnih komponenti (risperidon i 9-hidroksirisperidon), a nije bilo promjena u farmakokinetici samog 9-hidroksirisperidona. Nije bilo značajnih razlika u bioraspoloživosti aktivne tvari i aktivnih metabolita risperidona niti topiramata. Kada se topiramata dodavao postojećoj terapiji risperidonom (1-6 mg/dan), štetni događaji su bili češći nego prije njegovog uvođenja (90% češći pri dozi topiramata od 250 mg i 54% češći pri dozi od 400 mg). Najčešće zabilježeni štetni događaji kada je topiramata 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 topiramatu dodaje hidroklorotiazid. Nije

poznata klinička važnost navedene interakcije. Dodavanje hidroklorotiazida topiramatu možda može zahtijevati prilagodbu doze topiramata. Istodobna primjena topiramata nema značajan utjecaj na farmakokinetiku hidroklorotiazida u stanju dinamičke ravnoteže. Laboratorijski nalazi pokazuju smanjenje koncentracije kalija nakon primjene hidroklorotiazida ili topiramata, što je bilo izraženije nakon istodobne primjene ova dva lijeka.

Metformin

U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenivala farmakokinetika metformina i topiramata u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Rezultati su pokazali da se srednja C_{max} i srednji AUC_{0-12h} metformina povećavaju za 18%, odnosno 25%, dok srednji CL/F pada za 20%, kada se metformin primjenjuje istodobno s topiramatom. Topiramat 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 procjenivala farmakokinetika topiramata i pioglitazona u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Zamijećeno je smanjenje $AUC_{\tau,ss}$ pioglitazona za 15%, bez promjene $C_{max,ss}$. Ova promjena nije bila statistički značajna. Također, zamijećen je pad $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ aktivnog hidroksi-metabolita za 13%, odnosno 16% te pad $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ aktivnog keto-metabolita za 60%. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata. Kada se topiramat dodaje pioglitazonu ili pioglitazon topiramatu, treba pažljivo pratiti je li šećerna bolest odgovarajuće kontrolirana.

Glibenklamid

U bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti provedeno je ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenivala farmakokinetika glibenklamida (5 mg/dan) i topiramata (150 mg/dan) u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Zamijećen je pad AUC_{24} glibenklamida za 25% tijekom primjene topiramata. Sistemska bioraspodjelivost 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 topiramat 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 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ova nuspojava nije posljedica farmakokinetičke interakcije.

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

Varfarin

Kao odgovor nakon istodobne primjene topiramata s varfarinom, bili su prijavljeni sniženo protrombinsko vrijeme/internacionalni normirajući omjer (PT/INR). Pomno pratite INR tijekom istodobne primjene terapije topiramata s varfarinom.

Dodatna ispitivanja farmakokinetičkih interakcija

Provedena su klinička ispitivanja kako bi se utvrdile potencijalne farmakokinetičke interakcije između topiramata i drugih lijekova. Promjene u vršnoj koncentraciji (C_{max}) i površini ispod 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 topiramat. Treći stupac (Koncentracija topiramata) opisuje kako istovremena primjena lijeka navedenog u prvom stupcu utječe na koncentraciju topiramata.

Tablica: Sažetak rezultata dodatnih ispitivanja farmakokinetičkih interakcija

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

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

↔ = Nema utjecaja na C_{max} i AUC ($\leq 15\%$ 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=topiramat

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan sa epilepsijom i AEDs

Specijalistički savjet je potrebno dati ženama koje planiraju trudnoću. .Potreban tretman sa AEDs treba biti razmatran kod žena koje planiraju trudnoću. Žene koje su pod tretmanom za epilepsiju , nagli prekid AED terapije treba izbjegavati jer može dovesti do pojave napada koje mogu imati ozbiljne konsekvence za ženu i nerođeno dijete.

Monoterapiju treba preferirati kad god je moguće jer multipla AEDS terapija može biti povezana sa većim rizikom od kongenitalnih malformacija nego monoterapija, ovisno o povezanim antiepilepticima.

Rizik povezan sa topiramatom

Topiramat se pokazao teratogenim u miševa, štakora i zečeva (vidjeti dio 5.3). U štakora topiramat prelazi placentarnu barijeru.

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

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

- Povećan 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 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 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 težine (<2500 grama) u usporedbi s referentnom skupinom.
- Povećanu prevalenciju 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.

Indikacija epilepsija

Preporučuju se razmotriti druge mogućnosti liječenja u žena generativne dobi. Ako se topiramat koristi u žena generativne dobi, preporučuje se uporaba visoko učinkovitog kontracepcijskog sredstva (vidjeti dio 4.5.), te potpuno informiranje žena o poznatim rizicima nekontrolirane epilepsije za trudnoću i potencijalnim rizicima lijeka za fetus. Ako žena planira trudnoću, preporuča se pregled prije začeća kako bi se ponovno procijenilo liječenje i razmotrile druge mogućnosti liječenja. U slučaju primjene tijekom prvog tromjesečja trudnoće, potrebo je provesti pažljivo prenatalno praćenje.

Indikacija prevencija migrene

Topiramat je kontraindiciran u trudnoći te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuće mjere zaštite od trudnoće (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 opažanja upućuju 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 odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje topiramatom, uzimajući u obzir važnost 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 na strojevima

Topiramat malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Topiramat djeluje na središnji živčani sustav te može izazvati pospanost, omaglicu i slične simptome. Također može izazvati smetnje vida i/ili zamućen vid. Ove nuspojave mogu potencijalno biti opasne u bolesnika koji upravljaju vozilom ili rade na stroju, osobito dok 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 uključen 4111 bolesnik iz 20 dvostruko slijepih ispitivanja (3182 ispitanika na topiramatu i 929 na placebo) te 2847 bolesnika iz 34 otvorena ispitivanja, gdje se topiramat davao kao dodatno liječenje u slučajevima primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napada, parcijalnih napada, napada povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom ili kao monoterapija za novodijagnosticiranu epilepsiju ili prevenciju migrene.

Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine. Nuspojave identificirane tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet (označene s “**”) prikazane su u tablici.

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

Najučestalije nuspojave (one s incidencijom većom od 5% i većom od one uočene u placebo skupini u barem jednoj indikaciji u dvostruko slijepim kontroliranim ispitivanjima s topiramatom) bile su: anoreksija, smanjen apetit, bradifrenija, depresija, poremećaji verbalne komunikacije, nesаница, poremećaj koordinacije, poremećaj pažnje, omaglica, dizatrija, dizgeuzija, hipoesteziја, letargija, poremećaj pamćenja, nistagmus, parestezije, somnolencija, tremor, diplopiја, 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 hiperamoniјemija* hiperamoniјemijska encefalopatija*	
Psihijatrijski poremećaji	depresija	bradifrenija, nesаница, 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, paranoја, tvrdoglavost, napad panike, suženje,	manija, panični poremećaj, osjećaj očajа*, hipomanija	

			<p>poremećaj čitanja, inicijalna insomnija, afektivna zaravnjenost, poremećaj mišljenja, gubitak libida, ravnodušnost, srednja insomnija, zbunjenost, rano jutarnje buđenje, panične reakcije, porast raspoloženja</p>		
<p>Poremećaji živčanog sustava</p>	<p>parestezija, somnolencija, omaglica</p>	<p>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</p>	<p>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, dizestezijska, hipogeuzija, stupor, nespretnost, aura, ageuzija, disgrafija, disfazija, periferna neuropatija, presinkope, distonija, formikacija</p>	<p>apraksija, poremećaj cirkadijarnog ritma spavanja, hiperestezija, hiposmija, anosmija, esencijalni tremor, akinezija, neodgovaranje na podražaje</p>	
<p>Poremećaji oka</p>		<p>zamućen vid, diplopija, poremećaj</p>	<p>smanjena oštrina vida, skotome, miopija*</p>	<p>sljepoća jednog oka, prolazna sljepoća, glaukom,</p>	<p>glaukom uskog kuta*, makulopatija*</p>

		vida	nenormalan osjet u oku*, suho oko, fotofobija, blefarospazam, pojačano lučenje suza, fotopsija, midrijaza, prezbiopija	poremećaj akomodacije oka, promjena percepcije vidne dubine, scintilirajući skotom, edem vjeđa*, noćna sljepoća, ambliopija	poremećaj pokretanja oka*, edem konjunktive*, uveitis
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 slina, bol u ustima, zadah u ustima, osjećaj pečenja u ustima		
Poremećaj jetre i žuči				hepatitis, zatajenje jetre	
Poremećaj kože i potkožnog		alopecija, osip, pruritus	anhidroza, facijalna hipoestezija,	Stevens-Johnsonov sindrom*, multiformni	toksična epidermalna nekroliza*

tkiva			urtikarija, eritem, generalizirani pruritus, makularni osip, obezbojenje kože, alergijski dermatitis, oticanje lica	eritem*, nenormalan kožni miris, periorbitalni edem*, 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	
Pretrage	smanjenje tjelesne mase	povećanje tjelesne mase*	prisutnost kristala u urinu, odstupanja u testu tandemskog hoda, smanjen broj leukocita, povišeni jetreni enzimi	smanjeni bikarbonati u krvi	
Socijalne okolnosti			otežano učenje		

* Spontano prijavljene nuspojave nakon stavljanja lijeka na tržište. Učestalost je izračunata na temelju podataka 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 suženje
- sinusnu bradikardiju
- abnormalan, neuobičajen osjećaj
- poremećaj načina hodanja.

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

- eozinofiliju
- psihomotornu hiperaktivnost
- vrtoglavicu
- povraćanje
- hipertermiju
- pireksiju
- poremećaj učenja.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Zabilježeni su slučajevi predoziranja topiramatom. Znakovi i simptomi predoziranja uključuju: konvulzije, pospanost, govorne smetnje, zamućenje 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 topiramata *in vitro*. Liječenje podrazumijeva odgovarajuće potporne mjere, a bolesnik mora biti dobro hidriran.

Topiramata se učinkovito odstranjuje iz organizma hemodijalizom. Mogu se poduzeti i druge mjere po odluci liječnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, antimigrenski preparati

ATK oznaka: N03AX11

Topiramata je sulfatom supstituiran monosaharid. Točan mehanizam kojim topiramata 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.

Topiramata 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). Topiramata 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 topiramata pojačava aktivnost ovog inhibicijskog neurotransmitera.

Flumazenil, antagonist benzodiazepinskih receptora, ne blokira ovaj učinak niti topiramata 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. Topiramata 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 inducirani 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.

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

Apsorpcija

Topiramat 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 ^{14}C -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.

Metabolizam

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

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

Topiramat 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 AED-ovima

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.

Topiramat 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 topiramat potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Starija populacija

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

Pedijatrijska populacija (farmakokinetika do 12 godina starosti)

Kao i u odraslih kod kojih se topiramat primjenjuje kao dodatno liječenje, farmakokinetika topiramata u djece je linearna, uz klirens neovisan o dozi i koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže proporcionalnoj 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 stanju dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

Kod mladih štakora je svakodnevna oralna primjena topiramata u dozama do 300 mg/kg/dan tijekom razdoblja razvoja koje odgovara ranom djetinjstvu, djetinjstvu i adolescenciji, dovela do toksičnih učinaka

sličnih onima kod odraslih životinja (smanjeno uzimanje hrane, smanjen prirast tjelesne težine, centrolobularna hepatocelularna hipertrofija). Nije bilo značajnih učinaka na rast dugih kostiju (tibija) ili mineralnu gustoću kosti (femur), razvoj prije odbijanja i reproduktivni razvoj, neurološki razvoj (uključujući procjene memorije i učenja), parenje i plodnost te parametre za histerotomiju.

U bateriji *in vitro* i *in vivo* testova za procjenu mutagenosti, topiramata 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

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

TIRAMAT 25 mg 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 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih naputaka.

6.7 Režim izdavanja
Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ
Farmavita d.o.o. Sarajevo,
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA
Farmavita d.o.o. Sarajevo, BiH
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
Farmavita d.o.o. Sarajevo,
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
▲ TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-9912/20 od 15.06.2021. godine
▲ TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-9913/20 od 15.06.2021. godine
▲ TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-9914/20 od 15.06.2021. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA
Juni, 2021. godine