

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topiramato Pfizer 25 mg compresse rivestite con film
Topiramato Pfizer 50 mg compresse rivestite con film
Topiramato Pfizer 100 mg compresse rivestite con film
Topiramato Pfizer 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Topiramato Pfizer 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di topiramato.

Eccipiente: Ogni compressa da 25 mg rivestita con film contiene 20,1 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Topiramato Pfizer 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di topiramato.

Eccipiente: Ogni compressa da 50 mg rivestita con film contiene 40,2 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Topiramato Pfizer 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di topiramato.

Eccipiente: Ogni compressa da 100 mg rivestita con film contiene 80,4 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Topiramato Pfizer 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di topiramato.

Eccipiente: Ogni compressa da 200 mg rivestita con film contiene 58,6 mg lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Topiramato Pfizer 25 mg compresse rivestite con film

Compresse di colore bianco rivestite con film, rotonde e biconvesse, con impresso "E" su un lato e "22" sull'altro lato.

Topiramato Pfizer 50 mg compresse rivestite con film

Compresse di colore giallo chiaro rivestite con film, rotonde e biconvesse, con impresso "E" su un lato e "33" sull'altro lato.

Topiramato Pfizer 100 mg compresse rivestite con film

Compresse di colore giallo scuro rivestite con film, rotonde, biconvesse e smussate, con impresso "E" su un lato e "23" sull'altro lato.

Topiramato Pfizer 200 mg compresse rivestite con film

Compresse di colore rosa rivestite con film, rotonde, biconvesse e smussate, con impresso "E" su un lato e "24" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Monoterapia in adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 6 anni con crisi convulsive a insorgenza parziale, con o senza crisi convulsive generalizzate secondarie, e con crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie.

Terapia aggiuntiva in bambini di 2 anni e oltre, adolescenti e adulti con crisi convulsive a insorgenza parziale con o senza crisi convulsive generalizzate secondarie o con crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie, e per il trattamento delle crisi convulsive associate alla sindrome di Lennox-Gastaut.

Topiramato è indicato negli adulti per la profilassi dell'emicrania dopo attenta valutazione dei possibili trattamenti alternativi. Topiramato non è da utilizzarsi nel trattamento acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generale:

Si raccomanda che la terapia venga iniziata con dosi basse e seguita per titolazione fino al raggiungimento di una dose efficace.

La scelta della dose e la velocità di aggiustamento della stessa devono essere guidate dalla risposta clinica.

La compressa di Topiramato Pfizer non deve essere divisa e può essere presa indipendentemente dai pasti.

Non è necessario monitorare la concentrazione plasmatica del topiramato per ottimizzare la terapia con Topiramato Pfizer. In rare occasioni, l'aggiunta di topiramato a fenitoina può richiedere un aggiustamento del dosaggio di fenitoina per raggiungere un risultato clinico ottimale. L'aggiunta o l'eliminazione di fenitoina o carbamazepina alla terapia aggiuntiva con Topiramato Pfizer può richiedere aggiustamento della dose di Topiramato Pfizer.

In pazienti con o senza storia di crisi convulsive o epilettiche, i medicinali antiepilettici, incluso topiramato, devono essere sospesi gradualmente per minimizzare il rischio di crisi convulsive o l'aumento della frequenza delle stesse.

In studi clinici, il dosaggio giornaliero è stato diminuito a intervalli settimanali di 50-100 mg nell'adulto epilettico e di 25-50 mg nell'adulto in trattamento con topiramato a dosi fino a 100 mg/die per la profilassi dell'emicrania. In studi clinici pediatrici, il topiramato è stato ridotto gradualmente in un periodo di 2-8 settimane.

Monoterapia dell'epilessia

Generale:

Quando viene interrotta la terapia con medicinali antiepilettici concomitanti per passare alla monoterapia con topiramato, si considerino gli effetti che ciò può avere sul controllo delle crisi convulsive. A meno che per motivi di sicurezza non occorra sospendere improvvisamente la somministrazione dell'antiepilettico concomitante, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose di circa un terzo ogni due settimane.

Quando vengono sospesi medicinali con un effetto di induzione enzimatica, i livelli di topiramato aumentano. In questo caso può essere richiesta una diminuzione del dosaggio di Topiramato Pfizer se clinicamente indicato.

Adulti

La dose e il suo graduale aumento devono essere guidati dalla risposta clinica. La somministrazione deve iniziare con 25 mg alla sera per 1 settimana. La dose totale giornaliera può essere incrementata di 25-50 mg ogni settimana o ogni due settimane, somministrata in due dosi separate. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si possono impiegare aumenti di dose inferiori o più distanziati nel tempo.

La dose iniziale raccomandata per la monoterapia con topiramato negli adulti è compresa tra 100 mg/die e 200 mg/die in due dosi separate. La dose giornaliera massima raccomandata è 500 mg/die in due dosi separate. Alcuni pazienti con forme di epilessia refrattaria hanno tollerato la monoterapia con topiramato a

dosi di 1000 mg/die. Le presenti raccomandazioni sul dosaggio si applicano a tutti gli adulti, inclusi gli anziani, purché non presentino patologie renali.

Popolazione pediatrica (bambini di età superiore ai 6 anni)

La dose e la velocità del suo graduale aumento nei bambini devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Il trattamento dei bambini di età superiore ai 6 anni deve iniziare con 0,5-1 mg/kg da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose deve essere poi aumentata a intervalli di 1 o 2 settimane con incrementi da 0,5 a 1 mg/kg/die, somministrati in due dosi separate. Se il bambino non è in grado di tollerare il regime di aggiustamento, si possono usare incrementi di dose più bassi o più distanziati nel tempo.

La dose iniziale raccomandata per topiramato in monoterapia nei bambini di età superiore ai 6 anni è 100 mg/die a seconda della risposta clinica (corrispondente a circa 2,0 mg/kg/die nei bambini da 6 a 16 anni).

Terapia aggiuntiva dell'epilessia (crisi epilettiche di origine parziale, con o senza generalizzazione secondaria, crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie, o crisi convulsive associate alla sindrome di Lennox-Gastaut).

Adulti

La terapia deve iniziare con 25-50 mg da somministrare alla sera, per una settimana. L'utilizzo di dosi iniziali inferiori è stato riportato ma non studiato sistematicamente. Di conseguenza, a intervalli di una o due volte la settimana, il dosaggio deve essere aumentato di 25-50 mg/die e preso in due dosi separate. Alcuni pazienti possono trovare efficace la somministrazione una volta al giorno.

Negli studi clinici di terapia aggiuntiva, la dose minima efficace era 200 mg. Il dosaggio giornaliero è di solito 200-400 mg in due dosi separate.

Le raccomandazioni sul dosaggio si applicano a tutti gli adulti, inclusi gli anziani, purché non presentino patologie renali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (bambini di due anni e oltre)

La dose giornaliera raccomandata di Topiramato Pfizer in terapia aggiuntiva è circa 5-9 mg/kg/die in due dosi separate. L'aggiustamento deve iniziare con 25 mg (o meno, in base all'intervallo di 1-3 mg/kg/die) alla sera per la prima settimana. Il dosaggio deve poi essere aumentato a intervalli di 1-2 settimane con incrementi da 1 a 3 mg/kg/die (somministrati in due dosi separate) fino a ottenere la risposta clinica ottimale.

Sono state studiate dosi giornaliere fino a 30 mg/kg/die, in genere ben tollerate.

Emicrania

Adulti

La dose giornaliera totale di topiramato raccomandata per la profilassi dell'emicrania è 100 mg/die in due dosi separate. La somministrazione deve iniziare con 25 mg alla sera per una settimana. La dose totale giornaliera può essere incrementata di 25 mg al giorno a intervalli di una settimana. Se il paziente non sopporta lo schema di adeguamento della dose, gli intervalli tra gli incrementi di dose possono essere prolungati. Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose giornaliera totale di 50 mg/die. I pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera totale fino a 200 mg/die. Ciò può giovare ad alcuni pazienti, ma si raccomanda cautela per l'aumento dell'incidenza di effetti indesiderati.

Popolazione pediatrica

Topiramato Pfizer non è raccomandato per il trattamento o la prevenzione dell'emicrania nei bambini, poiché i dati di sicurezza ed efficacia sono insufficienti.

Raccomandazioni di dosaggio generali per Topiramato Pfizer in popolazioni particolari di pazienti

Insufficienza renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina ≤ 60 ml/min), il topiramato deve essere somministrato con cautela poiché le clearance plasmatica e renale di topiramato risultano ridotte. I pazienti con insufficienza renale nota possono richiedere tempi più lunghi per la stabilizzazione dopo ogni aggiustamento della dose.

In pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio, poiché il topiramato è rimosso dal plasma per emodialisi, nei giorni dell'emodialisi deve essere somministrata una dose supplementare di Topiramato Pfizer pari a circa la metà della dose giornaliera. La dose supplementare deve essere somministrata in dosi separate all'inizio e alla fine dell'emodialisi. La dose supplementare può variare a seconda delle caratteristiche dell'apparecchiatura utilizzata nella dialisi.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, il topiramato deve essere somministrato con cautela perché la clearance del topiramato è ridotta.

Anziani

Se la funzione renale è intatta, non sono richiesti aggiustamenti della dose negli anziani.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al topiramato o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Per la profilassi dell'emicrania in gravidanza e in donne in età fertile che non adottino misure contraccettive.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In situazioni in cui è necessario, da un punto di vista medico, sospendere rapidamente topiramato, si raccomanda un monitoraggio adeguato (vedere paragrafo 4.2 per maggiori dettagli).

Come accade con altri medicinali antiepilettici, anche con topiramato alcuni pazienti possono riferire un aumento nella frequenza delle crisi convulsive o nuovi tipi di crisi convulsive. Questi fenomeni possono essere conseguenza di un sovradosaggio, di una diminuzione nella concentrazione plasmatica di antiepilettici usati contemporaneamente, della progressione della malattia o un effetto paradossale.

È molto importante mantenere un'adeguata idratazione durante il trattamento con topiramato. L'idratazione può contribuire a ridurre il rischio di nefrolitiasi (vedere sotto). Una idratazione appropriata prima e durante attività come l'esercizio fisico e l'esposizione a temperature elevate, può ridurre il rischio di effetti indesiderati legati al caldo (vedere paragrafo 4.8).

Oligoidrosi

Oligoidrosi (diminuzione della sudorazione) è stata associata all'utilizzo del topiramato. La diminuzione di sudorazione e l'aumento della temperatura corporea possono verificarsi soprattutto nei bambini esposti ad alte temperature ambiente.

Disturbi dell'umore/depressione

Durante il trattamento con topiramato è stato osservato un aumento dell'incidenza di casi di disturbi dell'umore e depressione.

Suicidio/tentativo di suicidio

Sono stati riportati casi di ideazione e comportamento suicidario in pazienti trattati con agenti antiepilettici per varie indicazioni. Una meta analisi su studi randomizzati e controllati verso placebo di medicinali antiepilettici ha mostrato un piccolo aumento del rischio di tentativo di suicidio e comportamento suicida. Il meccanismo del rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità che topiramato contribuisca all'aumento del rischio.

In studi clinici in doppio cieco, si sono verificati eventi suicidio-correlati (SREs) (ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidio) con una frequenza dello 0,5% nei pazienti trattati con topiramato (46 su 8.652 pazienti trattati) e con frequenza tripla rispetto al placebo (0,2%, 8 su 4.045 pazienti trattati).

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per riscontrare segni di ideazione e comportamento suicidari, e devono esser messi in atto trattamenti appropriati. I pazienti e chi si prende cura di loro devono essere consigliati a cercare il supporto di un medico qualora dovessero emergere segni di ideazione o comportamento suicidario.

Nefrolitiasi

Alcuni pazienti, soprattutto quelli con predisposizione alla nefrolitiasi, possono essere a maggior rischio di formazione di calcoli renali e di segni e sintomi associati, come coliche renali, dolore renale o al fianco. I fattori di rischio per la nefrolitiasi comprendono: la pregressa formazione di calcoli, una storia familiare di nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di questi fattori di rischio permette di predire in modo affidabile la formazione di calcoli durante il trattamento con topiramato. Inoltre i pazienti che assumono altri medicinali associati alla nefrolitiasi possono essere a maggior rischio.

Riduzione della funzionalità epatica

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa, topiramato deve essere somministrato con cautela, poiché la clearance di topiramato può diminuire.

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

In pazienti che assumevano topiramato è stata riportata una sindrome che include miopia acuta associata a glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi includono il rapido instaurarsi di una diminuzione nella vista e/o dolore oculare. I risultati oftalmologici includono miopia, riduzione di profondità della camera anteriore dell'occhio, iperemia oculare (arrossamento) e aumento della pressione intraoculare. Può verificarsi midriasi. Questa sindrome può essere associata all'effusione sopraciliare che porta al distacco anteriore del cristallino e dell'iride, con glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi compaiono tipicamente entro 1 mese dall'inizio della terapia con topiramato. Contrariamente al glaucoma primario ad angolo chiuso, raro prima dei 40 anni d'età, il glaucoma secondario ad angolo chiuso, associato al topiramato, è stato riportato sia da pazienti pediatriche che adulti. Il trattamento include la sospensione del topiramato, il più rapidamente possibile a giudizio del medico, e misure appropriate per ridurre la pressione intraoculare. Queste misure in genere portano alla riduzione della pressione intraoculare.

La pressione intraoculare alta, di qualsiasi eziologia, se non trattata può portare a conseguenze gravi, inclusa la perdita della vista.

Nei pazienti con storia di disturbi agli occhi, occorre valutare attentamente se il trattamento con topiramato sia appropriato.

Acidosi metabolica

Alla terapia con topiramato è associata acidosi metabolica ipercloremica a gap non anionico (abbassamento del bicarbonato sierico sotto il normale valore di riferimento in assenza di alcalosi respiratoria). A seconda delle condizioni di base, nel caso di terapia con topiramato, si raccomanda un'appropriate valutazione comprendente le analisi dei livelli di bicarbonato sierico. Se si dovessero verificare segni o sintomi (per es: respiro di Kussmaul, dispnea, anoressia, nausea, vomito, stanchezza eccessiva, tachicardia o aritmia) che

indicano acidosi metabolica, si raccomanda il controllo dei livelli di bicarbonato sierico. Se un'acidosi metabolica si sviluppa e persiste, si deve considerare una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con topiramato (diminuendo gradualmente la dose).

Questa riduzione del bicarbonato sierico è attribuibile all'effetto inibitorio del topiramato sull'anidasi carbonica renale. Generalmente, la riduzione del bicarbonato si verifica all'inizio del trattamento, anche se può verificarsi in qualunque momento in corso di trattamento. Queste riduzioni sono solitamente da lievi a moderate (riduzione media di 4 mmol/l a dosi di 100 mg/die o superiori negli adulti e approssimativamente di 6 mg/kg/die nei pazienti pediatrici).

Raramente, in alcuni pazienti si sono verificate riduzioni a valori inferiori a 10 mmol/l. Condizioni o terapie predisponenti all'acidosi (come patologie renali, gravi disturbi respiratori, status epilepticus, diarrea, interventi chirurgici, dieta chetogenica o alcuni medicinali) possono contribuire all'effetto di riduzione dei livelli di bicarbonato da parte del topiramato.

L'acidosi metabolica cronica aumenta il rischio di formazione di calcoli renali e può portare potenzialmente a osteopenia.

L'acidosi metabolica cronica in pazienti pediatrici può ridurre la velocità di crescita. L'effetto del topiramato sulle sequele ossee non è stato studiato sistematicamente su popolazioni di pazienti adulti o pediatrici.

Topiramato deve essere utilizzato con cautela in pazienti con condizioni o trattamenti che rappresentano un fattore di rischio per la comparsa di acidosi metabolica.

Compromissione delle capacità cognitive

Il deterioramento cognitivo nell'epilessia è una condizione multifattoriale e può essere causato da un'eziologia di base, dall'epilessia o dalla terapia antiepilettica. In letteratura sono stati riportati dati di deterioramento cognitivo negli adulti in terapia con topiramato, per i quali è stata necessaria una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento. Tuttavia, gli studi sui risultati cognitivi nei bambini trattati con topiramato, sono insufficienti e i suoi effetti riguardo a ciò devono essere ancora chiariti.

Integrazione nutrizionale

Alcuni pazienti possono sperimentare perdita di peso mentre sono in trattamento con topiramato. Si raccomanda di monitorare la perdita di peso dei pazienti in trattamento con topiramato. Se un paziente perde peso durante il trattamento con topiramato, si può considerare l'utilizzo di integratori dietetici o l'assunzione di una maggiore quantità di cibo.

Intolleranza al lattosio

Topiramato Pfizer contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti del topiramato su altri antiepilettici

L'aggiunta del topiramato alla terapia con altri antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbitale, primidone) non ha alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario, eccetto casi sporadici, l'aggiunta di topiramato al trattamento con fenitoina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina. Ciò è possibile per inibizione di un isomero polimorfo di uno specifico enzima (CYP2C19). Pertanto nei pazienti che mostrino sintomi di tossicità da fenitoina devono essere controllate le concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

Uno studio di interazione farmacocinetica su pazienti epilettici ha dimostrato che l'aggiunta di topiramato a lamotrigina non aveva alcun effetto sulla concentrazione plasmatica di lamotrigina allo stato stazionario, a dosi di topiramato da 100 a 400 mg/die. In aggiunta, non è stato osservato alcun cambiamento della

concentrazione plasmatica di topiramato allo stato stazionario durante o dopo la rimozione del trattamento con lamotrigina (dose media 327 mg/die).

Topiramato inibisce l'enzima CYP2C19 e può interferire con altre sostanze metabolizzate attraverso questo enzima (es. diazepam, imipramina, moclobemide, proganile, omeprazolo).

Effetti di altri antiepilettici sul topiramato

Fenitoina e carbamazepina riducono le concentrazioni plasmatiche di topiramato. L'aggiunta di fenitoina o carbamazepina, come anche la loro sospensione, durante la terapia con topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di topiramato. Ciò deve essere fatto adeguando la dose fino all'ottenimento del risultato clinico. L'aggiunta o la sospensione dell'acido valproico non producono cambiamenti significativi delle concentrazioni plasmatiche del topiramato e quindi non richiedono aggiustamento della dose di topiramato.

I risultati di tali interazioni sono riassunti sotto:

Antiepilettici co-somministrati	Concentrazione degli antiepilettici	Concentrazione di Topiramato
Fenitoina	↔**	↓
Carbamazepina (CBZ)	↔	↓
Acido Valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbitale	↔	NS
Primidone	↔	NS

↔ = Nessun effetto sulla concentrazione plasmatica (cambiamento ≤ 15%)
** = Aumento delle concentrazioni plasmatiche in alcuni pazienti
↓ = Diminuzione delle concentrazioni plasmatiche
NS = Non studiato

Interazioni con altri farmaci

Digossina

In uno studio a dose singola, l'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica di digossina si riduce del 12% in caso di somministrazione concomitante di topiramato. La rilevanza clinica di tale osservazione non è stata stabilita. Quando topiramato è aggiunto o sospeso in pazienti che assumono digossina, occorre prestare attenzione al monitoraggio routinario della digossina sierica.

Deprimenti del Sistema Nervoso Centrale

La somministrazione concomitante di topiramato e alcol o altri medicinali deprimenti del Sistema Nervoso Centrale non è stata valutata in studi clinici. Si raccomanda che il topiramato non venga utilizzato in concomitanza con alcol o altri medicinali deprimenti del Sistema Nervoso Centrale.

Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)

Nella somministrazione concomitante di topiramato e Erba di San Giovanni può verificarsi il rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di topiramato con conseguente perdita di efficacia. Non sono stati condotti studi clinici per valutare la potenziale interazione.

Contraccettivi orali

In uno studio sull'interazione farmacocinetica effettuato su volontari sani, il topiramato in monoterapia alle dosi di 50-200 mg/die, assunto insieme a una combinazione di contraccettivi orali contenenti 1 mg di noretisterone e 35 µg di etinilestradiolo, non ha modificato in modo significativo la concentrazione (AUC) di entrambi i contraccettivi orali associati. In un altro studio, tuttavia, la concentrazione di etinilestradiolo è stata significativamente ridotta con dosi di 200, 400 e 800 mg/die (18%, 21% e 30% rispettivamente), quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti epilettici in trattamento con acido valproico.

In entrambi gli studi, il topiramato (50-200 mg/die in volontari sani e 200-800 mg/die in pazienti epilettici) non ha influenzato significativamente l'esposizione a noretisterone. Sebbene si sia verificata una diminuzione dose-dipendente nella concentrazione di etinilestradiolo con dosi tra 200-800 mg/die (in pazienti epilettici), non si è verificato alcun cambiamento significativo dose-dipendente nella concentrazione di etinilestradiolo per dosi tra 50-200 mg/die (in volontarie sane). La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è nota. Nelle pazienti che assumono contraccettivi orali in associazione con Topiramato Pfizer, si deve considerare la possibilità di una diminuzione dell'efficacia contraccettiva e di un aumento dello spotting. Le pazienti che assumono contraccettivi contenenti estrogeni devono essere informati di riferire al proprio medico curante qualunque modifica del ciclo mestruale. L'efficacia contraccettiva può diminuire anche in assenza di spotting.

Litio

In volontari sani, si è osservata una riduzione (18% per l'AUC) della concentrazione sistemica di litio durante somministrazione concomitante di topiramato 200 mg/die. In pazienti con disturbo bipolare, la farmacocinetica del litio non è stata influenzata dal trattamento con topiramato a dosi di 200 mg/die; tuttavia si è osservato un aumento della concentrazione sistemica (26% per l'AUC) dopo la somministrazione di dosi di topiramato fino a 600 mg/die. I livelli di litio devono essere controllati quando questo è co-somministrato con topiramato.

Risperidone

Studi di interazione farmacologica su medicinali somministrati in singola dose a volontari sani e in dosi ripetute in pazienti con disturbo bipolare, hanno mostrato risultati simili. La concentrazione sistemica di risperidone (somministrato a dosi da 1 a 6 mg/die) è risultata ridotta (16% e 33% per l'AUC allo stato stazionario alle dosi di 250 e 400 mg/die, rispettivamente) quando questo è stato somministrato con topiramato a dosi crescenti di 100, 250 e 400 mg/die. Comunque, le differenze nell'AUC della frazione attiva totale non sono state statisticamente significative se si confronta il trattamento con risperidone in monoterapia con il trattamento in co-somministrazione con topiramato. Si sono osservate alterazioni minime della farmacocinetica della frazione attiva totale (risperidone più 9-idrossirisperidone) e nessuna alterazione per il 9-idrossirisperidone. Non è stato osservato alcun cambiamento significativo nella concentrazione sistemica della frazione attiva totale di risperidone o di topiramato. Quando topiramato è stato aggiunto (250-400 mg/die) alla terapia esistente con risperidone (1-6 mg/die), sono stati riportati effetti indesiderati più frequenti rispetto alla terapia con solo risperidone (90% e 54% rispettivamente). Quando topiramato è stato aggiunto al trattamento con risperidone gli effetti indesiderati più frequenti sono stati: sonnolenza (27% e 12%), parestesia (22% e 0%) e nausea (18% e 9%, rispettivamente).

Idroclorotiazide (HCTZ)

Uno studio di interazione farmacologica condotto su volontari sani ha valutato la farmacocinetica di idroclorotiazide (HCTZ) (25 mg ogni 24 ore) e topiramato (96 mg ogni 12 ore) allo stato stazionario, in monoterapia e co-somministrati. I risultati di questo studio indicano che la C_{max} di topiramato aumenta del 27% e l'AUC aumenta del 29% quando HCTZ viene aggiunta a topiramato. La rilevanza clinica di tale cambiamento è sconosciuta. L'aggiunta di HCTZ alla terapia con topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di topiramato. La farmacocinetica di HCTZ allo stato stazionario non viene influenzata significativamente dalla somministrazione concomitante di topiramato. I risultati delle analisi cliniche di laboratorio indicano una riduzione dei livelli sierici di potassio dopo somministrazione di topiramato o di idroclorotiazide, che aumenta quando idroclorotiazide e topiramato vengono somministrati in combinazione.

Metformina

Uno studio di interazione farmacologica ha valutato la farmacocinetica allo stato stazionario di metformina e topiramato nel plasma di volontari sani sia dopo somministrazione di metformina da sola che dopo co-somministrazione di metformina e topiramato. I risultati di questo studio hanno indicato che, in caso di co-somministrazione di metformina e topiramato, la C_{max} media e l' AUC_{0-12h} media della metformina risultavano accresciute del 18 e 25% rispettivamente, mentre la CL/F media risultava ridotta del 20% quando metformina veniva co-somministrata con topiramato. Il topiramato non produceva alcuna modifica del t_{max} della metformina. La rilevanza clinica dell'effetto del topiramato sulla farmacocinetica della metformina non è chiara. La clearance plasmatica del topiramato dopo somministrazione orale appare ridotta quando il topiramato viene assunto in concomitanza con la metformina. L'entità di questa modifica della clearance non è nota. La rilevanza clinica dell'effetto della metformina sulla farmacocinetica del topiramato non è chiara.

Quando il topiramato è aggiunto o tolto a pazienti in terapia con metformina, è necessario porre particolare attenzione al controllo dello stato diabetico.

Pioglitazone

Uno studio di interazione farmacologica in volontari sani ha valutato la farmacocinetica del topiramato e pioglitazone allo stato stazionario quando somministrati in monoterapia o in terapia concomitante. Il topiramato determina una riduzione del 15% dell' $AUC_{\tau,SS}$ del pioglitazone senza alcuna alterazione del $C_{max,SS}$. Questo risultato non è statisticamente significativo. Inoltre, è stata notata una diminuzione di $C_{max,SS}$ e $AUC_{\tau,SS}$ del 13% e 16% rispettivamente per l'idrossi metabolita attivo, oltre ad una diminuzione del 60% di C_{max} e $AUC_{\tau,SS}$ per il keto metabolita attivo. Il significato clinico di questo risultato non è noto. Quando il topiramato viene aggiunto alla terapia con pioglitazone o il pioglitazone viene aggiunto alla terapia con topiramato, è necessario porre particolare attenzione al controllo dello stato diabetico.

Glibenclamide

Uno studio di interazione farmacologica condotto su pazienti con diabete di tipo 2 ha valutato la farmacocinetica di glibenclamide (5 mg/die) allo stato stazionario in monoterapia e in concomitanza con topiramato (150 mg/die). Si è osservato un 25% di riduzione di AUC_{24} di glibenclamide durante la concomitante somministrazione di topiramato. La concentrazione sistemica dei suoi metaboliti attivi, 4-trans-idrossiglibenclamide (M1) e 3-cis-idrossiglibenclamide (M2), ha subito una riduzione pari al 13% e 15%, rispettivamente. La farmacocinetica del topiramato allo stato stazionario non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di glibenclamide.

Quando il topiramato è aggiunto alla terapia con glibenclamide o la glibenclamide è aggiunta alla terapia con topiramato è necessario porre particolare attenzione al controllo dello stato diabetico.

Altre forme di interazione

Agenti che predispongono alla nefrolitiasi

Topiramato Pfizer, quando somministrato in concomitanza con altri agenti che predispongono alla nefrolitiasi, può aumentarne il rischio. Durante l'utilizzo di topiramato, agenti di questo genere devono essere evitati poiché possono creare una condizione fisiologica che aumenta il rischio di formazione dei calcoli renali.

Acido valproico

La somministrazione concomitante di topiramato e acido valproico è stata associata con iperammoniemia con o senza encefalopatia in pazienti che hanno tollerato ciascuno dei due medicinali in monoterapia. Nella maggioranza dei casi, sintomi e segni si sono mitigati alla sospensione di uno o l'altro medicinale. Questa reazione avversa non è dovuta a interazione farmacocinetica. Non è stato stabilito il legame tra

iperammoniemia e somministrazione di topiramato in monoterapia o terapia concomitante con altri antiepilettici.

Studi aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Sono stati condotti studi clinici per stabilire la potenziale interazione farmacocinetica tra topiramato e altri agenti. I cambiamenti in C_{max} o AUC che conseguono dall'interazione sono illustrati sotto.

La seconda colonna (concentrazione del medicinale concomitante) descrive cosa accade alla concentrazione del medicinale concomitante della prima colonna quando viene aggiunto topiramato. La terza colonna (concentrazione di topiramato) descrive come la co-somministrazione di un farmaco della prima colonna modifica la concentrazione del topiramato.

Riassunto dei risultati di studi clinici aggiuntivi di interazione farmacocinetica		
Medicinale concomitante	Concentrazione^a del medicinale concomitante	Concentrazione^a di topiramato
Amitriptilina	↔ 20% aumento di C_{max} e AUC del metabolita nortriptilina	NS
Diidroergotamina (orale e sottocutanea)	↔	↔
Aloperidolo	↔ 31% aumento di AUC del metabolita ridotto	NS
Propranololo	↔ 17% aumento di C_{max} per 4-OH propranololo (TPM 50 mg ogni 12 ore)	9% e 16% di aumento di C_{max} , 9% e 17% di aumento di AUC (40 e 80 mg propranololo ogni 12 ore rispettivamente)
Sumatriptan (orale e sottocutaneo)	↔	NS
Pizotifene	↔	↔
Diltiazem	25% riduzione di AUC di diltiazem e 18% riduzione in DEA, e ↔ per DEM*	20% aumento di AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	16% aumento in AUC (TPM 50 mg ogni 12 ore) ^b	↔

^a % valori medi di C_{max} o AUC del trattamento, modificati rispetto alla monoterapia

↔ = Nessun effetto su C_{max} e AUC (cambiamento ≤ 15%) del composto non modificato

NS = Non studiato

*DEA = desacetildiltiazem, DEM = N-demetil diltiazem

^b AUC della flunarizina aumentata del 14% in soggetti sotto flunarizina in monoterapia. L'aumento nella concentrazione può essere attribuito all'accumulo durante il raggiungimento dello stato stazionario.

4.6 Gravidanza e allattamento

Topiramato è teratogenico nel topo, ratto e coniglio. Nei ratti, topiramato attraversa la placenta. Non vi sono studi ben controllati e adeguati con topiramato nelle donne in gravidanza.

I dati provenienti dal registro sulla gravidanza del Regno Unito e dal registro gravidanza e farmaci antiepilettici del Nord America (NAAED) indicano che i bambini esposti alla monoterapia con topiramato durante il primo trimestre di gravidanza hanno un aumentato rischio di malformazioni congenite (ad esempio, difetti cranio-facciali come labbro leporino/palatoschisi, ipospadia, e anomalie che coinvolgono vari apparati). I dati del Registro NAAED sulla gravidanza per il topiramato in monoterapia hanno mostrato un'incidenza circa 3 volte più alta di malformazioni congenite maggiori, rispetto al gruppo di riferimento che

non assumeva farmaci antiepilettici. Inoltre, c'è stata una maggiore prevalenza di nati sottopeso (<2500 grammi) a seguito di trattamento con topiramato rispetto al gruppo di riferimento.

Inoltre, dati provenienti da questi registri e da altri studi suggeriscono che può esservi un maggiore rischio di effetti teratogenici associati all'uso di medicinali antiepilettici in associazione, rispetto all'uso in monoterapia.

Si raccomanda che donne in età fertile adottino adeguate misure contraccettive.

Gli studi su animali hanno mostrato escrezione di topiramato nel latte. L'escrezione di topiramato nel latte umano non è stata valutata in studi controllati. Un limitato numero di osservazioni in pazienti suggerisce un'escrezione massiva di topiramato nel latte. Poiché molti medicinali vengono escreti nel latte umano, occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o sospendere la terapia con topiramato in base all'importanza del medicinale per la madre (vedere paragrafo 4.4).

Indicazione nell'Epilessia

Durante la gravidanza, topiramato deve essere prescritto dopo aver informato appropriatamente la donna sui rischi noti di attacchi epilettici incontrollati in gravidanza e sui rischi potenziali del medicinale per il feto.

Indicazione nella Profilassi dell'emicrania

Topiramato è controindicato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non adottino un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.3 e 4.5 Interazione con contraccettivi orali).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Topiramato agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, vertigini e altri sintomi correlati. Può anche causare disturbi visivi e/o visione offuscata. Queste reazioni avverse possono essere potenzialmente pericolose in pazienti che guidano veicoli o che utilizzano macchinari, in particolare almeno fino a che l'esperienza del paziente con il medicinale non sia stata stabilita.

Non sono stati condotti studi sugli effetti di topiramato sull'abilità a guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di topiramato è stata valutata da un database di studi clinici con 4111 pazienti (3182 trattati con topiramato e 929 con placebo) che hanno partecipato a 20 studi in doppio cieco e 2847 pazienti che hanno partecipato a 34 studi in aperto con topiramato, rispettivamente, come trattamento aggiuntivo delle crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie, crisi convulsive a insorgenza parziale, crisi convulsive associate alla sindrome di Lennox-Gastaut, in monoterapia per epilessia di nuova o recente diagnosi, o profilassi dell'emicrania. La maggioranza delle reazioni avverse è stata di gravità da lieve a moderata. Le reazioni avverse identificate negli studi clinici e nell'esperienza post marketing (indicata da “*”) sono elencate in tabella 1 e ordinate per incidenza negli studi clinici.

Le frequenze assegnate sono le seguenti:

Molto comuni: $\geq 1/10$;

Comuni: $\geq 1/100$, $<1/10$;

Non comuni: $\geq 1/1000$, $<1/100$;

Rare: $\geq 1/10.000$, $<1/1000$;

Non note: non possono essere valutate dai dati disponibili.

Le reazioni avverse più comuni (con un'incidenza $> 5\%$ e maggiore di quella osservata nel placebo in almeno 1 indicazione negli studi controllati in doppio cieco con topiramato) includono: anoressia, perdita dell'appetito, bradifrenia, depressione, disordini del linguaggio, insonnia, coordinazione anormale, disturbi

dell'attenzione, vertigine, disartria, disgeusia, ipoestesia, letargia, problemi di memoria, nistagmo, parestesia, sonnolenza, tremore, diplopia, visione offuscata, diarrea, nausea, affaticamento, irritabilità, diminuzione di peso.

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse riportate più frequentemente (≥ 2 volte) nei bambini rispetto agli adulti in studi clinici controllati in doppio cieco includono:

- Diminuzione dell'appetito
- Aumento dell'appetito
- Acidosi ipercloremica
- Ipokaliemia
- Aggressività
- Apatia
- Comportamento anormale
- Insonnia iniziale
- Pensieri suicidari
- Disturbi dell'attenzione
- Letargia
- Disordini del ritmo circadiano del sonno
- Scarsa qualità del sonno
- Aumento della lacrimazione
- Bradicardia sinusale
- Sensazione di malessere
- Disturbi della deambulazione

Le reazioni avverse riportate nei bambini, ma non negli adulti, in studi controllati in doppio cieco, includono:

- Eosinofilia
- Iperattività psicomotoria
- Vertigini
- Vomito
- Ipertermia
- Piressia
- Incapacità di apprendimento

Tabella 1: Reazioni avverse da topiramato

Classe di sistema e organo	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Esami diagnostici	Diminuzione di peso	Aumento di peso*	Presenza di cristalli nelle urine, test dell'andatura calcagno-punta anormale, diminuzione dei globuli bianchi	Diminuzione del bicarbonato nel sangue	
Patologie cardiache			Bradicardia, bradicardia sinusale, palpitazioni		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia	Neutropenia*	
Patologie del sistema	Parestesia, sonnolenza,	Disturbi dell'attenzione, disturbi	Riduzione del livello di coscienza, convulsioni	Apraxia, disturbi del	

nervoso	vertigini	della memoria, amnesia, disordini cognitivi, difficoltà mentali, difficoltà psicomotorie, convulsioni, anomalie della coordinazione, tremore, letargia, ipoestesia, nistagmo, disgeusia, disturbi dell'equilibrio, disartia, tremore, sedazione	tipo grande male, difetti del campo visivo, convulsioni parziali, disordini del linguaggio, iperattività psicomotoria, sincope, disturbi sensoriali, ipersecrezione salivare, ipersonnia, afasia, discorsi ripetitivi, ipocinesia, discinesia, vertigine posturale, sonno di scarsa qualità, sensazione di calore, perdita sensoriale, parosmia, sindrome cerebellare, disestesia, ipogeusia, stupore, movimenti maldestri, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periferica, presincope, distonia, formicolio	ritmo circadiano del sonno, iperestesia, iposmia, anosmia, tremore essenziale, acinesia, mancanza di reattività agli stimoli	
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, diplopia, disturbi visivi	Diminuzione dell'acume visivo, scotoma, miopia*, sensazione anormale all'occhio*, occhio secco, fotofobia, blefarospasmo, aumento della lacrimazione, fotopsia, midriasi, presbiopia	Cecità unilaterale, cecità transiente, glaucoma, disturbi dell'adattamento, percezione della profondità visiva alterata, scotoma scintillante, edema della palpebra*, cecità notturna, ambliopia	Glaucoma ad angolo chiuso*, maculopatia*, disturbi nel movimento oculare*
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine, tinnito, dolore auricolare	Sordità, sordità unilaterale, sordità neurosensoriale, malessere all'orecchio, compromissione dell'udito		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, congestione nasale, rinorrea	Dispnea da sforzo, ipersecrezione dei seni paranasali, disfonia		
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea	Vomito, costipazione, dolori dell'alto addome, dispepsia,	Pancreatite, flatulenza, reflusso gastroesofageo, dolore		

		dolore addominale, secchezza delle fauci, mal di stomaco, parestesia orale, gastrite, malessere addominale	del basso addome, ipoestesia orale, sanguinamento gengivale, distensione addominale, malessere epigastrico, rilassamento addominale, ipersecrezione salivare, dolore alla bocca, alitosi, glossodinia		
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi, pollachiuria, disuria	Calcoli urinari, incontinenza urinaria, ematuria, incontinenza, urgenza nella minzione, coliche renali, dolore renale	Calcoli nell'uretere, acidosi tubulare renale	
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, eruzione cutanea, prurito	Anidrosi, ipoestesia facciale, orticaria, eritema, prurito generalizzato, eruzione a macchie, scolorimento della pelle, dermatite allergica, gonfiore del volto	Sindrome di Stevens-Johnson* eritema multiforme*, odore della pelle anomalo, edema periorbitale*, orticaria localizzata	Necrolisi tossica dell'epidermide*
Patologie muscolo scheletriche e del tessuto connettivo		Artralgia, spasmi muscolari, debolezza muscolare, dolore muscolo-scheletrico al petto	Gonfiore alle giunture*, rigidità muscoloscheletrica, dolore al fianco, affaticamento muscolare	Malessere agli arti*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, diminuzione dell'appetito	Acidosi metabolica, ipokaliemia, aumento dell'appetito, polidipsia	Acidosi ipercloremica	
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite*				
Patologie vascolari			Ipotensione, ipotensione ortostatica con rossore, vampate di calore	Fenomeno di Raynaud	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Piressia, astenia, irritabilità, disturbi della deambulazione, sensazione di malessere, malessere	Ipertermia, sete, sindrome simil-influenzale*, lentezza di movimento, senso di freddo agli arti, senso di stordimento, nervosismo	Edema facciale, calcinosi	
Circostanze sociali			Incapacità di apprendimento		

Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			Edema allergico*, edema congiuntivale*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, disfunzioni sessuali		
Disturbi psichiatrici	Depressione	Bradifrenia, insonnia, disturbi del linguaggio, ansia, stato confusionale, disorientamento, aggressività, umore alterato, agitazione, sbalzi d'umore, depressione, rabbia, comportamento anomalo	Ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, allucinazioni, disturbi psicotici, allucinazioni uditive e visive, apatia, assenza di comunicazione spontanea, disturbi del sonno, instabilità affettiva, diminuzione della libido, irrequietezza, pianto, disfemia, umore euforico, paranoia, perseverazione, attacchi di panico, lacrimosità, disturbi della lettura, insonnia iniziale, appiattimento affettivo, pensieri anomali, perdita di libido, apatia, insonnia centrale, facilità a distrarsi, reazione di panico al risveglio mattutino, euforia	Manie, anorgasmia, attacchi di panico, disturbi nell'eccitamento sessuale, senso di disperazione*, orgasmo anomalo, ipomania, riduzione nella sensazione orgasmica	
*reazioni avverse da segnalazioni spontanee post marketing. La frequenza è stata calcolata in base a dati da studi clinici.					

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio da topiramato. I segni e i sintomi sono stati convulsioni, fiacchezza, disturbi del linguaggio, visione offuscata, diplopia, disturbi dell'attenzione, letargia, coordinazione anomala, stupore, ipotensione, dolore addominale, agitazione, vertigini, depressione. Le conseguenze cliniche, nella maggioranza dei casi, non sono state gravi, tuttavia sono stati segnalati decessi per sovradosaggio da più farmaci, compreso il topiramato.

Il sovradosaggio da topiramato può determinare grave acidosi metabolica (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento

Nel sovradosaggio acuto da topiramato, se l'ingestione è recente, lo stomaco deve essere svuotato immediatamente con lavanda gastrica o inducendo il vomito. È stato dimostrato che il carbone attivo riduce l'assorbimento di topiramato *in vitro*. È necessario fornire appropriata terapia di supporto e il paziente deve essere ben idratato. Anche l'emodialisi si è rivelata un mezzo efficace per la rimozione del topiramato dall'organismo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antiepilettici, preparati antiemicranici

Codice ATC: N03AX11

Il topiramato è un farmaco antiepilettico classificato come monosaccaride sulfamato-sostituito. Il meccanismo preciso con cui topiramato esercita i suoi effetti di profilassi anticonvulsiva e antiemicrania non è noto. Studi elettrofisiologici e biochimici su neuroni in coltura hanno identificato tre proprietà che possono contribuire all'efficacia antiepilettica del topiramato.

I potenziali d'azione ricavati ripetitivamente da depolarizzazione prolungata dei neuroni sono stati bloccati da topiramato in modo tempo-dipendente, il che suggerisce un'azione di blocco dei canali del sodio stato-dipendente. Il topiramato aumenta la frequenza con cui l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) attiva recettori GABA_A e aumenta l'attività di GABA di indurre un flusso di ioni cloruro nei neuroni, suggerendo che il topiramato potenzia l'attività di questo neurotrasmettitore inibitorio.

Tale effetto non viene bloccato da flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine, né il topiramato aumenta la durata del tempo di apertura del canale, differenziando il topiramato dai barbiturici che modulano il recettore GABA_A.

Poiché il profilo antiepilettico del topiramato differisce marcatamente da quello delle benzodiazepine, il topiramato può modulare un sottotipo del recettore GABA_A insensibile alle benzodiazepine. Il topiramato antagonizza la capacità del kainato di attivare il sottotipo kainato/AMPA (acido α -amino-3-idrossi-5-metilisossazolo-4-propionico) del recettore dell'aminoacido eccitatorio (glutammato), ma non ha effetto apparente sull'attività dell'N-metil-D-aspartato (NMDA) a livello del sottotipo NMDA dei recettori. Questi effetti di topiramato sono concentrazione-dipendenti in un intervallo da 1 a 200 μ M, con attività minima osservata tra 1 μ M e 10 μ M.

Il topiramato inoltre inibisce alcuni isoenzimi dell'anidraasi carbonica. Questo effetto farmacologico è molto più debole di quello dell'acetazolamide, un noto inibitore dell'anidraasi carbonica, e non è ritenuto una componente significativa dell'attività antiepilettica del topiramato.

Negli studi su animali, il topiramato esibisce un'attività anticonvulsiva nel test di convulsioni da elettroshock massimale in topi e ratti, ed è efficace nei modelli dell'epilessia nel roditore, che includono crisi convulsive toniche e di assenza nel topo spontaneamente epilettico e crisi convulsive tonico-cloniche indotte nei ratti per "kindling" dell'amigdala o per ischemia globale. Topiramato è solo debolmente efficace nel bloccare le crisi convulsive cloniche indotte da antagonisti del recettore GABA_A pentilene-tetrazolo.

Studi su topi che ricevevano somministrazione concomitante di topiramato e carbamazepina o fenobarbitale hanno mostrato attività anticonvulsiva sinergica, mentre la combinazione con fenitoina ha mostrato attività anticonvulsiva additiva. In studi *add-on* ben controllati, non è stata dimostrata correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di topiramato e la sua efficacia clinica. Nell'uomo non è stata dimostrata alcuna evidenza di tolleranza.

Crisi d'assenza

I risultati di 2 studi (CAPSS-326 e TOPMAT-ABS-001) sulle crisi d'assenza hanno mostrato che la terapia a base di topiramato non riduce la frequenza delle crisi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di topiramato confrontato con altri medicinali antiepilettici mostra una lunga emivita plasmatica, farmacocinetica lineare, clearance predominantemente renale, assenza di legame proteico significativo e mancanza di metaboliti clinicamente rilevanti.

Topiramato non è un potente induttore degli enzimi che metabolizzano i medicinali, può essere somministrato indipendentemente dai pasti, e non è necessario il monitoraggio di routine del topiramato plasmatico. Negli studi clinici, non vi è un legame coerente tra le concentrazioni plasmatiche e l'efficacia o gli effetti indesiderati.

Assorbimento

Topiramato è assorbito rapidamente e bene. A seguito della somministrazione orale di 100 mg di topiramato in soggetti sani si è ottenuto un picco della concentrazione plasmatica media (C_{max}) di 1,5 µg/ml entro 2 o 3 ore (t_{max}).

Sulla base del recupero di radioattività dalle urine, l'entità media dell'assorbimento di una dose orale di 100 mg di ^{14}C -topiramato è stata almeno dell'81%. Il cibo non influenza significativamente la biodisponibilità del topiramato.

Distribuzione

Generalmente il 13-17% di topiramato è legato alle proteine del plasma. E' stato osservato un sito di legame a bassa capacità negli/sugli eritrociti che è saturabile a concentrazioni plasmatiche di 4 µg/ml. Il volume di distribuzione varia inversamente rispetto alla dose. Il volume medio apparente di distribuzione è da 0,80 a 0,55 l/kg per un intervallo di dose singola di 100-1200 mg. Si è osservato un effetto del sesso sul volume di distribuzione, con valori per le donne pari a circa il 50% di quelli degli uomini. Ciò è stato attribuito all'alta percentuale di grasso corporeo nei pazienti donna e non ha alcuna conseguenza clinica.

Metabolismo

Il topiramato non viene metabolizzato estensivamente nei volontari sani (circa 20%). Viene metabolizzato fino al 50% in pazienti che ricevono trattamenti antiepilettici concomitanti con induttori noti degli enzimi che metabolizzano i medicinali. Sono stati isolati, caratterizzati e identificati da plasma, urine e feci umane sei metaboliti, formati per idrossilazione, idrolisi e glucuronidazione. Ogni metabolita rappresenta meno del 3% della radioattività totale escreta dopo somministrazione di ^{14}C -topiramato. Due metaboliti, che hanno mantenuto la struttura di topiramato, sono stati testati e è stato osservato che hanno poca o nessuna attività anticonvulsiva.

Eliminazione

Nell'uomo la via di eliminazione principale del topiramato immodificato e dei suoi metaboliti è la via renale (almeno 81% della dose). Circa il 66% della dose di ^{14}C -topiramato viene escreta immodificata nelle urine entro 4 giorni. A seguito di un dosaggio da 50 e 100 mg due volte al giorno, la clearance renale media è circa 18 ml/min e 17 ml/min, rispettivamente.

Vi è evidenza di riassorbimento tubulare renale di topiramato. Ciò è supportato da studi nel ratto dove topiramato veniva somministrato in concomitanza con probenecid, e dove si è osservato un aumento significativo della clearance renale del topiramato. Complessivamente, la clearance plasmatica è circa 20-30 ml/min nell'uomo dopo somministrazione orale.

Topiramato ha una bassa variabilità tra soggetti nella concentrazione plasmatica, e dunque ha una farmacocinetica prevedibile. La farmacocinetica di topiramato è lineare con una clearance plasmatica che rimane costante e un'area sotto la curva della concentrazione plasmatica che aumenta in modo proporzionale alla dose per un intervallo di dose singola di 100-400 mg in soggetti sani. I pazienti con funzione renale

normale possono richiedere da 4 a 8 giorni per raggiungere concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. La C_{max} media dopo dosi orali multiple di 100 mg due volte al giorno a soggetti sani è di 6,76 µg/ml. Dopo somministrazione di dosi multiple di 50 e 100 mg di topiramato due volte al giorno, l'emivita di eliminazione plasmatica media era di circa 21 ore.

La somministrazione concomitante di dosi multiple di topiramato, da 100 a 400 mg due volte al giorno, con fenitoina o carbamazepina mostra aumenti della concentrazione plasmatica di topiramato proporzionale alla dose.

Le clearance plasmatica e renale di topiramato risultano ridotte in pazienti con funzionalità renale compromessa ($CL_{CR} \leq 60$ ml/min), e la clearance plasmatica diminuisce nei pazienti con malattia renale in fase terminale. Di conseguenza, ci si aspettano concentrazioni plasmatiche di topiramato allo stato stazionario maggiori per una certa dose in pazienti con compromissione renale, se confrontati con quelli con funzionalità renale normale.

Topiramato viene rimosso efficacemente dal plasma per emodialisi.

La clearance plasmatica di topiramato diminuisce nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

La clearance plasmatica di topiramato è invariata nei soggetti anziani in assenza di complicanze renali di fondo.

Popolazione pediatrica (farmacocinetica, fino ai 12 anni di età)

La farmacocinetica di topiramato nei bambini, come negli adulti che ricevono terapia aggiuntiva, è lineare, con la clearance indipendente dalla dose e le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario che aumentano in proporzione alla dose. I bambini, tuttavia, hanno una clearance più elevata e un'emivita di eliminazione più breve. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di topiramato per la stessa dose mg/kg possono essere più basse nei bambini rispetto agli adulti. Come negli adulti, gli enzimi epatici che inducono i medicinali antiepilettici hanno l'effetto di ridurre le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di fertilità non clinici, nonostante la tossicità materna e paterna a dosi basse come 8 mg/kg/die, non sono stati osservati effetti sulla fertilità, in ratti maschi o femmine con dosi fino a 100 mg/kg/die.

In studi preclinici, il topiramato ha mostrato effetti teratogenici nelle specie studiate (topi, ratti e conigli). Nei topi, i pesi fetali e l'ossificazione dello scheletro erano ridotti alla dose di 500 mg/kg/die in aggiunta alla tossicità materna. Il numero complessivo di malformazioni fetali nel topo è aumentato in tutti i gruppi trattati con il medicinale (20, 100 e 500 mg/kg/die).

Nei ratti, si è osservata tossicità materna ed embrio-fetale collegata al dosaggio (pesi fetali ridotti e/o ossificazione dello scheletro ridotta) fino a 20 mg/kg/die, con effetti teratogenici (difetti agli arti e alle dita) a 400 mg/kg/die e oltre. Nei conigli è stata osservata tossicità materna legata alla dose fino a 10 mg/kg/die con tossicità embrio-fetale (aumento della letalità) fino a 35 mg/kg/die, ed effetti teratogenici (malformazioni alle costole e vertebre) a 120 mg/kg/die.

Gli effetti teratogenici osservati nei ratti e nei conigli erano simili a quelli osservati con gli inibitori dell'anidrasi carbonica, che non sono associati a malformazioni nell'uomo. Gli effetti sulla crescita sono stati anche indicati da pesi inferiori alla nascita e durante l'allattamento per i cuccioli di ratto le cui madri erano state trattate con 20 o 100 mg/kg/die durante la gestazione e l'allattamento. Nei ratti, topiramato attraversa la placenta.

In ratti giovani, la somministrazione orale giornaliera di topiramato a dosi fino a 300 mg/kg/die durante il periodo di sviluppo corrispondente alla prima infanzia, infanzia e adolescenza ha determinato tossicità simili a quelle degli animali adulti (diminuzione della quantità di cibo consumato con conseguente riduzione dell'incremento di peso, ipertrofia epatocellulare centrolobulare). Non sono stati osservati effetti sulla

crescita della tibia o sulla densità minerale del femore, pre-svezzamento e sviluppo riproduttivo (compreso la valutazione della memoria e dell'apprendimento), l'accoppiamento e la fertilità o i parametri di isterotomia.

In una serie di test di mutagenicità *in vitro* e *in vivo*, il topiramato non ha mostrato potenziale genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Amido glicolato di sodio (tipo A)

Magnesio stearato

Rivestimento (Opadry bianco 15B58810) per 25 mg

Ipromellosa

Titanio biossido (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

Rivestimento (Opadry giallo 15B52000) per 50 mg

Ipromellosa

Titanio biossido (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

Ossido di ferro giallo (E172)

Rivestimento (Opadry giallo 15B52070) per 100 mg

Ipromellosa

Titanio biossido (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

Ossido di ferro giallo (E172)

Rivestimento (Opadry rosa YS-1-1456G) per 200 mg

Ipromellosa

Titanio biossido (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE bianco opaco con chiusura di polipropilene contenente un essiccante (gel di silice) in presentazioni di 20 [solamente per Topiramato Pfizer 25 mg compresse rivestite con film] e di 60 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N° 041307051/M - "25 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in flacone HDPE
AIC N° 041307012/M - "25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE
AIC N° 041307024/M - "50 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE
AIC N° 041307036/M - "100 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE
AIC N° 041307048/M - "200 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09/02/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2012