

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Topiramato Sandoz 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di topiramato.
Eccipiente con effetto noto: 17,8 mg lattosio/compressa rivestita con film.

Topiramato Sandoz 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di topiramato.
Eccipiente con effetto noto: 35,6 mg lattosio/compressa rivestita con film.

Topiramato Sandoz 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di topiramato.
Eccipiente con effetto noto: 71,1 mg lattosio/compressa rivestita con film.

Topiramato Sandoz 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di topiramato.
Eccipiente con effetto noto: 142,2 mg lattosio/compressa rivestita con film.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Topiramato Sandoz 25 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film, bianche, rotonde, lisce su entrambi i lati.

Topiramato Sandoz 50 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film, gialle, rotonde, lisce su entrambi i lati.

Topiramato Sandoz 100 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film, bianche, rotonde, lisce su entrambi i lati.

Topiramato Sandoz 200 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film, gialle, rotonde, lisce su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Come monoterapia negli adulti, negli adolescenti e nei bambini sopra i 6 anni con crisi convulsive parziali con o senza crisi generalizzate secondarie e crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie.

Come terapia coadiuvante nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni, negli adolescenti e negli adulti con crisi convulsive di origine parziale con o senza generalizzazione secondaria o 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 della cefalea emicranica, dopo un'attenta valutazione delle possibili alternative terapeutiche. Topiramato non è indicato per il trattamento acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generale

Si raccomanda di iniziare il trattamento con una titolazione graduale del dosaggio fino al raggiungimento della dose efficace. Il dosaggio e il rateo di titolazione devono essere stabiliti in funzione della risposta clinica.

Topiramato è disponibile sotto forma di compresse rivestite con film e di capsule rigide. Si raccomanda di non spezzare le compresse rivestite con film. La formulazione in capsule rigide è disponibile per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse, per esempio i pazienti pediatrici e gli anziani.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di topiramato per ottimizzare la terapia con topiramato. In rari casi l'aggiunta di topiramato a fenitoina potrebbe richiedere un aggiustamento della dose di fenitoina per ottenere risultati clinici ottimali. L'aggiunta o la sospensione di fenitoina e carbamazepina alla terapia coadiuvante con topiramato potrebbe richiedere un aggiustamento della dose di topiramato.

Topiramato può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Nei pazienti con o senza un'anamnesi di convulsioni o epilessia, i farmaci antiepilettici, ivi compreso topiramato, devono essere sospesi in modo graduale, al fine di ridurre al minimo il rischio potenziale di crisi epilettiche o l'aumento della frequenza delle crisi. Negli studi clinici i dosaggi giornalieri sono stati diminuiti a intervalli settimanali di 50-100 mg negli adulti con epilessia e di 25-50 mg negli adulti che ricevevano topiramato a dosaggi fino a 100 mg/die per la profilassi dell'emicrania. Negli studi clinici pediatrici topiramato è stato sospeso gradualmente, nell'arco di un periodo di 2-8 settimane.

Monoterapia per l'epilessia

Generale

Quando eventuali farmaci antiepilettici (FAE) somministrati in modo concomitante vengono sospesi al fine di istituire una monoterapia con topiramato, è necessario tenere in considerazione gli effetti che questo potrebbe esercitare sul controllo delle crisi. A meno che per motivi di sicurezza non sia necessaria una sospensione repentina del FAE concomitante, si raccomanda una sospensione graduale, con decrementi pari a circa un terzo della dose del FAE concomitante ogni 2 settimane.

Quando si sospendono prodotti medicinali a induzione enzimatica, i livelli di topiramato aumentano. Se clinicamente indicata, potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio di Topiramato Sandoz.

Adulti

Il dosaggio e la titolazione devono essere stabiliti in funzione della risposta clinica. La titolazione deve iniziare a 25 mg somministrati di sera per una settimana. Il dosaggio deve poi essere aumentato a intervalli di una o due settimane con incrementi di 25 o 50 mg/die, somministrati in due dosi separate. Se il paziente non è in grado di tollerare il regime di titolazione, possono essere utilizzati incrementi di dosaggio inferiori o intervalli più lunghi tra gli incrementi.

La dose iniziale raccomandata di topiramato in monoterapia negli adulti è da 100 mg/die a 200 mg/die in 2 dosi separate. La dose giornaliera massima raccomandata è di 500 mg in 2 dosi separate. Alcuni pazienti con forme refrattarie di epilessia hanno tollerato topiramato in monoterapia a dosi di 1000 mg/die. Queste raccomandazioni di dosaggio si applicano a tutti gli adulti, inclusi gli anziani, in assenza di patologie renali basali.

Popolazione pediatrica (bambini di età superiore ai 6 anni)

Il dosaggio e il rateo di titolazione nei bambini devono essere stabiliti in funzione del risultato clinico. Il trattamento dei bambini sopra i 6 anni di età deve iniziare con 0,5-1 mg/kg somministrati di sera per la prima settimana. Il dosaggio deve poi essere aumentato a intervalli di una o due 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 titolazione, possono essere utilizzati incrementi di dosaggio inferiori o intervalli più lunghi tra gli incrementi.

Il range di dosaggio iniziale raccomandato per la monoterapia con topiramato nei bambini sopra i 6 anni di età è di 100 mg/die, a seconda della risposta clinica (circa 2,0 mg/kg/die nei bambini dai 6 ai 16 anni).

Terapia antiepilettica coadiuvante (crisi di origine parziale con o senza generalizzazione secondaria, crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie, o crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut)

Adulti

La terapia deve iniziare con 25-50 mg somministrati di sera per una settimana. L'uso di dosi iniziali più basse è stato segnalato, ma non è stato studiato in modo sistematico. In seguito, a intervalli settimanali o bi-settimanali, la dose deve essere aumentata di 25-50 mg/die e somministrata in due dosi separate. Alcuni pazienti possono raggiungere i livelli di efficacia anche con una sola somministrazione al giorno.

Negli studi clinici di topiramato come terapia coadiuvante, la dose efficace più bassa è stata 200 mg. La dose giornaliera normale è di 200-400 mg somministrati in due dosi separate.

Queste raccomandazioni di dosaggio si applicano a tutti gli adulti, inclusi gli anziani, in assenza di patologie renali basali (vedere il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (bambini di età pari o superiore ai 2 anni)

La dose totale giornaliera raccomandata di topiramato come terapia coadiuvante è di circa 5-9 mg/kg/die somministrati in due dosi separate. La titolazione deve iniziare con 25 mg (o meno, sulla base di un range di 1-3 mg/kg/die) somministrati di sera per la prima settimana. Il dosaggio deve poi essere aumentato a intervalli di una o due settimane con incrementi da 1 a 3

mg/kg/die (somministrati in due dosi separate), al fine di ottenere una risposta clinica ottimale.

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

Emicrania

Adulti

La dose giornaliera totale di topiramato raccomandata nella profilassi della cefalea emicranica è di 100 mg/die, somministrati in due dosi separate. La titolazione deve iniziare con 25 mg somministrati di sera per una settimana. Il dosaggio deve poi essere aumentato con incrementi di 25 mg/die somministrati a intervalli di una settimana. Se il paziente non è in grado di tollerare il regime di titolazione, possono essere utilizzati intervalli più lunghi tra gli aggiustamenti della dose.

Alcuni pazienti possono ottenere benefici con una dose giornaliera totale di 50 mg. Alcuni pazienti hanno ricevuto dosi totali giornaliere fino a 200 mg. Sebbene questa dose possa essere benefica in alcuni pazienti, si consiglia tuttavia cautela, a causa di un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati.

Popolazione pediatrica

Topiramato non è raccomandato per il trattamento o la prevenzione dell'emicrania nei bambini, a causa dell'insufficienza di dati relativi alla sua sicurezza ed efficacia.

Raccomandazioni generali di dosaggio per topiramato in popolazioni speciali di pazienti

Insufficienza renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 70 ml/min), topiramato deve essere somministrato con cautela, poiché la clearance plasmatica e renale di topiramato risulta diminuita. I soggetti con compromissione renale nota possono richiedere più tempo per raggiungere lo stato stazionario in seguito a ogni dosaggio.

Si raccomanda metà della dose abituale iniziale e di mantenimento (vedere paragrafo 5.2).

Poiché topiramato viene rimosso dal plasma mediante emodialisi, ai pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale nei giorni di emodialisi deve essere somministrata una dose supplementare di Topiramato Sandoz pari a circa la metà della dose giornaliera. La dose supplementare deve essere somministrata in dosi separate, all'inizio e al termine della procedura di emodialisi. La dose supplementare può variare in funzione delle caratteristiche delle apparecchiature per dialisi utilizzate (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave topiramato deve essere somministrato con cautela, poiché la clearance di topiramato risulta diminuita.

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio, posto che la funzionalità renale non sia compromessa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Profilassi dell'emicrania nelle donne in gravidanza e potenzialmente fertili, se queste non usano un metodo contraccettivo efficace.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nelle situazioni in cui per ragioni mediche è necessaria la rapida interruzione di topiramato, si raccomanda un adeguato monitoraggio (vedere il paragrafo 4.2).

Come con altri farmaci antiepilettici, con topiramato alcuni pazienti possono sperimentare un aumento della frequenza delle crisi o l'insorgenza di nuovi tipi di convulsioni. Questi fenomeni possono essere la conseguenza di un sovradosaggio, di una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche degli antiepilettici usati in concomitanza, della progressione della malattia o di un effetto paradossale.

In corso di trattamento con topiramato è molto importante mantenere un'adeguata idratazione. L'idratazione può ridurre il rischio di nefrolitiasi (vedere di seguito). Una corretta idratazione prima e durante le attività come l'esercizio fisico o l'esposizione a temperature elevate può ridurre il rischio di reazioni avverse correlate al calore (vedere il paragrafo 4.8).

Oligoidrosi

Oligoidrosi (ridotta sudorazione) è stata riportata in associazione con l'uso di topiramato. Possono verificarsi riduzione della sudorazione e ipertermia (aumento della temperatura corporea) in particolare nei bambini esposti ad alta temperatura ambiente.

Disturbi dell'umore/depressione

In corso di trattamento con topiramato è stata osservata una maggiore incidenza di disturbi dell'umore e di depressione.

Suicidio/ideazioni suicide

Nei pazienti trattati con farmaci antiepilettici per diverse indicazioni sono stati riportati ideazioni e comportamenti suicidi. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati con placebo condotti sui farmaci antiepilettici ha mostrato un piccolo aumento del rischio di ideazioni e comportamenti suicidi. Il meccanismo di questo rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio con topiramato.

Nel corso di studi clinici in doppio cieco gli eventi correlati al suicidio (ideazione suicida, tentativi di suicidio e suicidio) si sono verificati con una frequenza di 0,5% nei pazienti trattati con topiramato (46 pazienti trattati su 8652) e a un'incidenza più elevata di quasi 3 volte rispetto a quelli trattati con placebo (0,2%; 8 pazienti trattati su 4045).

I pazienti devono pertanto essere monitorati per segni di ideazione e comportamento suicida e deve essere preso in considerazione un trattamento adeguato. I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere avvisati affinché richiedano assistenza medica nel caso si manifestino segni di ideazione o di comportamento suicida.

Nefrolitiasi

Alcuni pazienti, soprattutto quelli con una predisposizione alla nefrolitiasi, possono essere a rischio aumentato di calcoli renale e dei segni e sintomi a essa associati, come colica renale, dolore renale o dolore al fianco.

I fattori di rischio della nefrolitiasi comprendono una precedente formazione di calcoli, un'anamnesi familiare di nefrolitiasi e l'ipercalciuria. Nessuno di questi fattori di rischio può prevedere in modo attendibile la formazione di calcoli in corso di trattamento con topiramato. Inoltre, i pazienti che assumono altri medicinali associati alla nefrolitiasi possono essere a rischio aumentato.

Ridotta funzionalità renale

Nei pazienti con funzione renale compromessa ($CLCR \leq 70$ mL/min), topiramato deve essere somministrato con cautela poiché la clearance plasmatica e quella renale di topiramato sono ridotte. Per raccomandazioni specifiche sulla posologia in pazienti con ridotta funzionalità renale, vedere paragrafo 4.2 *Insufficienza renale*.

Riduzione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica topiramato deve essere somministrato con cautela, poiché la clearance di topiramato potrebbe risultare ridotta.

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

Nei pazienti trattati con topiramato è stata riportata una sindrome costituita da miopia acuta associata a glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di ridotta acuità visiva e/o dolore oculare. I risultati oftalmologici possono includere miopia, diminuzione della profondità della camera anteriore, iperemia oculare (arrossamento) e aumento della pressione intraoculare. Può essere presente o meno la midriasi. Questa sindrome può essere associata a versamento supraciliare con conseguente spostamento anteriore del cristallino e dell'iride, con glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi si verificano in genere entro un mese dall'inizio della terapia con topiramato. A differenza del glaucoma primario ad angolo stretto, che è raro sotto i 40 anni di età, il glaucoma secondario ad angolo chiuso associato a topiramato è stato riportato in pazienti pediatrici e adulti. Il trattamento comprende la sospensione di topiramato, il più rapidamente possibile, a

discrezione del medico curante, e l'adozione di misure adeguate a ridurre la pressione intraoculare. Tali misure provocano in genere una diminuzione della pressione intraoculare.

Se non trattata, la pressione intraoculare elevata dovuta a ogni eziologia può provocare conseguenze gravi, inclusa la perdita permanente della vista.

Sarà pertanto necessario stabilire se i pazienti con anamnesi di disturbi oculari devono essere trattati o meno con topiramato.

Acidosi metabolica

Al trattamento con topiramato è associata acidosi metabolica ipercloremica con gap non anionico (cioè diminuzione del bicarbonato sierico al di sotto del normale range di riferimento, in assenza di alcalosi respiratoria). Questa diminuzione di bicarbonato sierico è dovuta all'effetto inibitorio di topiramato sull'anidrasi carbonica renale. In genere la diminuzione di bicarbonato si verifica all'inizio del trattamento, anche se può manifestarsi in qualsiasi momento in corso di trattamento. Queste riduzioni sono generalmente da lievi a moderate (diminuzione media pari a 4 mmol/l con dosi di 100 mg/die o superiori negli adulti e a circa 6 mg/kg/die nei pazienti pediatrici). Raramente i pazienti hanno sperimentato diminuzioni a valori inferiori a 10 mmol/l. Le patologie o le terapie che predispongono all'acidosi (come le malattie renali, i disturbi respiratori gravi, lo stato epilettico, la diarrea, gli interventi chirurgici, una dieta chetogenica o alcuni medicinali) possono essere additivi agli effetti di riduzione del bicarbonato propri di topiramato.

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

L'acidosi metabolica cronica nei pazienti pediatrici è in grado di ridurre il tasso di crescita. L'effetto di topiramato sui postumi correlati alle ossa non è stato studiato sistematicamente nei pazienti pediatrici o adulti.

A seconda delle condizioni di base, in corso di terapia con topiramato si raccomanda una valutazione adeguata, che comprenda livelli sierici di bicarbonato. Se compaiono segni o sintomi (ad esempio Respiro di Kussmaul, dispnea, anoressia, nausea, vomito, stanchezza eccessiva, tachicardia o aritmia), indicativi di acidosi metabolica, si raccomanda la misurazione del bicarbonato sierico. Se l'acidosi metabolica si sviluppa e persiste, è necessario considerare l'opportunità di ridurre la dose o di interrompere il trattamento con topiramato (con riduzione graduale della dose).

Topiramato deve essere usato con cautela nei pazienti con patologie o trattamenti che rappresentano un fattore di rischio per l'insorgenza di acidosi metabolica.

Compromissione della funzione cognitiva

Il deficit cognitivo nell'epilessia è multifattoriale e può essere dovuto alla eziologia sottostante, a causa della epilessia o del trattamento antiepilettico. Ci

sono state segnalazioni in letteratura di alterazione della funzione cognitiva negli adulti in terapia con topiramato che ha richiesto riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. Tuttavia, studi riguardanti gli esiti cognitivi nei bambini trattati con topiramato sono insufficienti e il suo effetto in questo senso deve ancora essere chiarito.

Integrazione nutrizionale

In corso di trattamento con topiramato alcuni pazienti possono sperimentare una perdita di peso. Si raccomanda che i pazienti in trattamento con topiramato siano monitorati per la perdita di peso. Se il paziente sta perdendo peso in corso di trattamento con topiramato si può prendere in considerazione l'uso di un integratore dietetico o l'aumento dell'assunzione di cibo.

Intolleranza al lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di topiramato su altri medicinali antiepilettici

L'aggiunta di topiramato ad altri farmaci antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbital, primidone) non ha alcun effetto sulle loro concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario, fatta eccezione per il paziente occasionale, nel quale l'aggiunta di topiramato a fenitoina può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina. Questo è probabilmente dovuto all'inibizione di una specifica isoforma enzimatica polimorfa (CYP2C19). I livelli di fenitoina di ogni paziente che riceve fenitoina e mostra segni clinici o sintomi di tossicità devono pertanto essere monitorati.

Uno studio di interazione farmacocinetica condotto su pazienti con epilessia ha indicato che l'aggiunta di topiramato a lamotrigina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica allo stato stazionario di lamotrigina, con topiramato somministrato a dosi da 100 a 400 mg/die. Inoltre non si è verificato alcun cambiamento nelle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di topiramato durante o dopo la sospensione del trattamento con lamotrigina (dose media 327 mg/die).

Topiramato inibisce l'enzima CYP 2C19 e può interferire con altre sostanze metabolizzate tramite questo enzima (per esempio, diazepam, imipramina, moclobemide, proguanil, omeprazolo).

Effetti di altri medicinali antiepilettici su topiramato

Fenitoina e carbamazepina diminuiscono la concentrazione plasmatica di topiramato. L'aggiunta o il ritiro di fenitoina o carbamazepina alla terapia con topiramato potrebbe richiedere un aggiustamento del dosaggio di quest'ultimo. Questo deve essere effettuato tramite titolazione fino al raggiungimento dell'effetto clinico.

L'aggiunta o il ritiro di acido valproico non produce alterazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di topiramato e pertanto non richiede alcun aggiustamento del dosaggio di topiramato. I risultati di queste interazioni sono riassunti di seguito:

FAE co-somministrato	Concentrazione del FAE	Concentrazione di topiramato
Fenitoina	↔**	↓
Carbamazepina	↔	↓
Acido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidone	↔	NS
↔ = Nessun effetto sulle concentrazioni plasmatiche (alterazione ≤15%)		
** = Aumento delle concentrazioni plasmatiche in singoli pazienti		
↓ = Diminuzione delle concentrazioni plasmatiche		
NS = Non studiato		
FAE = Farmaco antiepilettico		

Interazioni con altri medicinali

Digossina

In uno studio a dosi singole l'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche di digossina sierica è diminuita del 12% a causa della concomitante somministrazione di topiramato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata stabilita. Quando topiramato viene aggiunto o sospeso in pazienti sottoposti a terapia con digossina è necessario prestare particolare attenzione al monitoraggio di routine della digossina sierica.

Medicinali depressivi del SNC

La somministrazione concomitante di topiramato e di alcol o di altri medicinali che deprimono il SNC non è stata valutata nel corso degli studi clinici. Si raccomanda di non utilizzare topiramato in concomitanza con alcol o con altri medicinali che deprimono il SNC.

Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)

In seguito alla co-somministrazione di topiramato ed erba di San Giovanni si potrebbe osservare il rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche, con conseguente perdita di efficacia. Non sono stati effettuati studi clinici su questa potenziale interazione.

Contraccettivi orali

Nel corso di uno studio di interazione farmacocinetica condotto su volontarie sane con la somministrazione concomitante di un contraccettivo orale combinato contenente noretindrone 1 mg (NET) + 35 µg di etinilestradiolo (EE), topiramato somministrato in assenza di altri farmaci a dosi da 50 a 200 mg/die non è stato associato ad alterazioni statisticamente significative dell'esposizione media (AUC) ad alcuno dei due componenti del contraccettivo orale. In un altro studio l'esposizione a EE è diminuita in modo statisticamente significativo a dosaggi di 200, 400 e 800 mg/die (rispettivamente 18%, 21% e 30%) quando il medicinale è stato somministrato come terapia coadiuvante nei pazienti con epilessia che ricevevano acido valproico. In entrambi gli studi

topiramato (50-200 mg/die nei volontari sani e 200-800 mg/die nei pazienti epilettici) non ha influenzato in modo significativo l'esposizione al NET. Anche se si è verificata una diminuzione dose-dipendente dell'esposizione a EE per dosi comprese tra 200 e 800 mg/die (nei pazienti con epilessia), non vi è stato alcun cambiamento significativo dose-dipendente dell'esposizione a EE per dosi di 50-200 mg/die (nei volontari sani). Il significato clinico dei cambiamenti osservati non è noto. Nelle pazienti che assumono contraccettivi orali combinati insieme a topiramato deve essere considerata la possibilità di una ridotta efficacia contraccettiva e di un aumento delle emorragie da rottura. Le pazienti che assumono contraccettivi contenenti estrogeni devono essere avvertite affinché segnalino ogni cambiamento nei loro schemi di sanguinamento. L'efficacia contraccettiva potrebbe essere ridotta anche in assenza di emorragie da rottura.

Litio

Nei volontari sani è stata osservata una riduzione (18% per l'AUC) dell'esposizione sistemica al litio durante la somministrazione concomitante di topiramato 200 mg/die. Nei pazienti con disturbo bipolare la farmacocinetica del litio non è stata influenzata durante il trattamento con topiramato a dosi di 200 mg/die, tuttavia è stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica (26% per l'AUC) in seguito alla somministrazione di dosi di topiramato fino a 600 mg/die. Quando viene co-somministrato con topiramato, i livelli di litio devono essere monitorati.

Risperidone

Gli studi di interazione tra farmaci condotti in condizioni di dosi singole su volontari sani e in condizioni di dosi multiple su pazienti con disturbo bipolare hanno fornito risultati simili. Quando viene somministrato in concomitanza con topiramato a dosi crescenti di 100, 250 e 400 mg/die, si è verificata una riduzione (16% e 33% per l'AUC allo stato stazionario, rispettivamente a 250 e 400 mg/die) dell'esposizione sistemica di risperidone (somministrato in dosi da 1 a 6 mg/die). Tuttavia le differenze nell'AUC per la frazione totale attiva tra il trattamento con risperidone da solo e il trattamento in combinazione con topiramato non sono risultate statisticamente significative. Sono state osservate alterazioni minime nella farmacocinetica della frazione totale attiva (risperidone più 9-idrossirisperidone) e nessuna alterazione per 9-idrossirisperidone. Non ci sono stati cambiamenti significativi nell'esposizione sistemica della frazione totale attiva di risperidone o di topiramato. Quando topiramato è stato aggiunto al trattamento esistente con risperidone (1-6 mg/die), rispetto a prima dell'introduzione di topiramato (250-400 mg/die) gli eventi avversi (EA) sono stati segnalati con maggiore frequenza (rispettivamente del 90% e del 54%). Gli EA riportati con maggiore frequenza quando topiramato è stato aggiunto al trattamento con risperidone sono stati: sonnolenza (rispettivamente 27% e 12%), parestesia (22% e 0%) e nausea (18% e 9%).

Idroclorotiazide (HCTZ)

Uno studio di interazione tra farmaci condotto su volontari sani ha valutato la farmacocinetica allo stato stazionario di idroclorotiazide (25 mg ogni 24 ore) e di topiramato (96 mg ogni 12 ore) somministrati da soli e in concomitanza. I risultati di questo studio indicano che quando idroclorotiazide è stato aggiunto

a topiramato la C_{max} e l'AUC di topiramato sono aumentate rispettivamente del 27 e del 29%. Il significato clinico di questo cambiamento è sconosciuto. L'aggiunta di idroclorotiazide alla terapia con topiramato potrebbe richiedere un aggiustamento della dose di topiramato. La farmacocinetica allo stato stazionario di idroclorotiazide non è stata influenzata in modo significativo dalla somministrazione concomitante di topiramato. I risultati clinici di laboratorio hanno indicato una diminuzione del potassio sierico dopo la somministrazione di topiramato o di idroclorotiazide, diminuzione che si è intensificata quando idroclorotiazide e topiramato sono stati somministrati in combinazione.

Metformina

Uno studio di interazione tra farmaci condotto su volontari sani ha valutato la farmacocinetica allo stato stazionario di metformina e topiramato nel plasma quando metformina è stata somministrata da sola e quando metformina e topiramato sono stati somministrati contemporaneamente. I risultati di questo studio hanno indicato che la C_{max} e l'AUC_{0-12h} media di metformina sono aumentate rispettivamente del 18 e del 25%, mentre la CL/F media è diminuita del 20% quando metformina è stata co-somministrata con topiramato. Topiramato non ha influenzato il t_{max} di metformina. Il significato clinico degli effetti di topiramato sulla farmacocinetica di metformina non è chiaro. La clearance plasmatica orale di topiramato sembra essere ridotta quando il medicinale viene somministrato con metformina. L'entità dei cambiamenti per quanto riguarda la clearance non è nota. Il significato clinico degli effetti di metformina sulla farmacocinetica di topiramato non è chiaro.

Quando topiramato viene aggiunto o sospeso in pazienti in terapia con metformina, è necessario prestare particolare attenzione al monitoraggio di routine dei pazienti, per un adeguato controllo della patologia diabetica.

Pioglitazone

Uno studio di interazione tra farmaci condotto su volontari sani ha valutato la farmacocinetica allo stato stazionario di topiramato e pioglitazone somministrato da solo e in concomitanza. È stata osservata una diminuzione del 15% nell'AUC_{τ, ss} di pioglitazone, ma nessuna alterazione della $C_{max, ss}$. Tale risultato non è stato statisticamente significativo. Inoltre è stata osservata una diminuzione rispettivamente del 13 e del 16% della $C_{max, ss}$ e dell'AUC_{τ, ss} dell'idrossi-metabolita attivo e una diminuzione del 60% della $C_{max, ss}$ e dell'AUC_{τ, ss} del keto-metabolita attivo. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Quando topiramato viene aggiunto alla terapia con pioglitazone o pioglitazone viene aggiunto alla terapia con topiramato, è necessario prestare particolare attenzione al monitoraggio di routine dei pazienti, per un adeguato controllo della patologia diabetica.

Gliburide

Uno studio di interazione tra farmaci condotto su pazienti con diabete di tipo 2 ha valutato la farmacocinetica allo stato stazionario di gliburide (5 mg/die) da solo e somministrato in concomitanza con topiramato (150 mg/die). Durante la somministrazione di topiramato si è verificata una riduzione del 25% dell'AUC₂₄ di gliburide. Anche l'esposizione sistemica dei metaboliti attivi, 4-*trans*-idrossigliburide (M1) e 3-*cis*-idrossigliburide (M2), è stata ridotta rispettivamente del 13 e del 15%. La farmacocinetica allo stato stazionario di topiramato non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di gliburide.

Quando topiramato viene aggiunto alla terapia con gliburide o gliburide viene aggiunto alla terapia con topiramato, è necessario prestare particolare attenzione al monitoraggio di routine dei pazienti, per un adeguato controllo della patologia diabetica.

Altre forme di interazione

Agenti che predispongano alla nefrolitiasi

Topiramato, quando usato in concomitanza con altri agenti che predispongano alla nefrolitiasi, potrebbe aumentare il rischio di nefrolitiasi. Durante l'utilizzo di topiramato tali agenti devono essere evitati, poiché possono creare un ambiente fisiologico che aumenta il rischio di formazione di calcoli renali.

Acido valproico

La somministrazione concomitante di acido valproico e topiramato è stata associata a iperammonemia con o senza encefalopatia in pazienti che avevano tollerato entrambi i medicinali in monoterapia. Nella maggior parte dei casi i sintomi e i segni sono diminuiti con l'interruzione di uno qualsiasi dei due medicinali. Questa reazione avversa non è dovuta a un'interazione farmacocinetica. Non è stata stabilita alcuna associazione tra l'iperammonemia e topiramato in monoterapia o il trattamento concomitante con altri farmaci antiepilettici.

Ipotermia, definita come una diminuzione della temperatura corporea non intenzionale a valori $<35^{\circ}\text{C}$, è stata segnalata in associazione all'uso concomitante di topiramato ed acido valproico (VPA), sia in concomitanza con iperammonemia sia in assenza di iperammonemia. Questo evento avverso in pazienti che assumono topiramato e acido valproico contemporaneamente può verificarsi dopo l'inizio del trattamento con topiramato o dopo l'aumento della dose giornaliera di topiramato.

Ulteriori studi di interazione farmacocinetica

Ulteriori studi di interazione farmacocinetica

Sono stati condotti studi clinici al fine di valutare la potenziale interazione farmacocinetica tra topiramato e altri agenti. Le alterazioni della C_{max} o dell'AUC risultate dalle interazioni vengono riassunte di seguito. La seconda colonna (concentrazione del farmaco concomitante) descrive ciò che succede alla concentrazione del farmaco concomitante, elencata nella prima colonna, quando viene aggiunto topiramato. La terza colonna (concentrazione di topiramato) descrive come la co-somministrazione di un farmaco elencato nella prima colonna modifica la concentrazione di topiramato.

Riassunto dei risultati provenienti dagli studi clinici supplementari di interazione farmacocinetica tra farmaci		
Medicinale concomitante	Concentrazione del medicinale concomitante^a	Concentrazione di topiramato^a
Amitriptilina	↔ aumento del 20% della C_{max} e dell'AUC del	NS

	metabolita di nortriptilina	
Diidroergotamina (orale e sottocutanea)	↔	↔
Aloperidolo	↔ aumento del 31% dell'AUC del metabolita ridotto	NS
Propranololo	↔ aumento del 17% della C _{max} per 4-OH propranololo (TPM 50 mg ogni 12 ore)	aumento del 9 e del 16% della C _{max} , aumento del 9 e del 17% dell'AUC (rispettivamente 40 e 80 mg di propranololo ogni 12 ore)
Sumatriptan (orale e sottocutaneo)	↔	NS
Pizotifene	↔	↔
Diltiazem	diminuzione del 25% dell'AUC di diltiazem e diminuzione del 18% di DEA e ↔ per DEM*	Aumento del 20% dell'AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	Aumento del 16% dell'AUC (TPM 50 mg ogni 12 ore) ^b	↔
<p>^a i valori % rappresentano le variazioni di C_{max} o di AUC medie in trattamento, rispetto alla monoterapia ↔ = nessun effetto su C_{max} e AUC (variazione ≤15%) del composto genitore NS = Non studiato * DEA = desacetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem ^b l'AUC di flunarizina è aumentato del 14% in soggetti in terapia con flunarizina da sola. L'aumento dell'esposizione potrebbe essere attribuito all'accumulo durante il raggiungimento dello stato stazionario.</p>		

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Topiramato è risultato teratogeno nei topi, nei ratti e nei conigli. Nei ratti il topiramato attraversa la barriera placentare.

Dati provenienti dai registri sulla gravidanza di UK e NAAED (*North American Antiepileptic Drug*) indicano che i neonati esposti al topiramato in monoterapia durante il primo trimestre di gravidanza hanno un aumento del rischio di malformazioni congenite (per esempio difetti craniofacciali, come labio/palatoschisi, ipospadia e anomalie a carico di vari apparati dell'organismo).

I dati del registro sulla gravidanza NAAED hanno mostrato per il topiramato in monoterapia una incidenza più alta di circa 3 volte di malformazioni congenite maggiori, rispetto al gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici. Inoltre, c'è stata una maggiore prevalenza di basso peso alla

nascita (< 2500 g) nel gruppo di riferimento successivamente al trattamento con topiramato.

Inoltre, i dati ottenuti da questi registri e altri studi indicano che, rispetto alla monoterapia, c'è un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia d'associazione.

Alle donne in età fertile è raccomandato di adottare adeguate misure contraccettive e di considerare opzioni terapeutiche alternative.

Gli studi clinici condotti sugli animali hanno evidenziato l'escrezione di topiramato nel latte. L'escrezione di topiramato nel latte umano non è stata valutata in studi controllati. Osservazioni limitate nelle pazienti suggeriscono un'escrezione estesa di topiramato nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte umano, occorre decidere se sospendere l'allattamento al seno o interrompere/rinunciare alla terapia con topiramato tenendo in considerazione l'importanza del medicinale per la madre (vedere paragrafo 4.4).

Indicazione per l'epilessia

Nel corso della gravidanza, topiramato deve essere prescritto dopo aver informato accuratamente la donna del rischio noto di epilessia non controllata sulla gravidanza e dei potenziali rischi del medicinale per il feto.

Indicazione per profilassi dell'emicrania

Il topiramato è controindicato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non usino efficaci metodi contraccettivi (vedere paragrafo 4.3 e 4.5 Interazioni con i contraccettivi orali).

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

Topiramato altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Topiramato agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, capogiri o altri sintomi correlati. Può inoltre causare disturbi visivi e/o vista offuscata. Queste reazioni avverse potrebbero essere potenzialmente pericolose per i pazienti che guidano veicoli o usano macchinari, in particolare fino a che non sia stata stabilita la risposta individuale al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di topiramato è stata valutata da un database di studi clinici costituito da 4111 pazienti (3182 in terapia con topiramato e 929 con placebo) che hanno preso parte a 20 studi in doppio cieco e 2847 pazienti che hanno partecipato a 34 studi in aperto, rispettivamente con topiramato come trattamento coadiuvante per crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, crisi epilettiche parziali, crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut, monoterapia per epilessia di nuova o recente diagnosi o profilassi dell'emicrania. La maggior parte delle reazioni avverse da farmaci (ADR) sono state di grado da lieve a moderato. Le ADR identificate negli studi clinici e

durante l'esperienza post-marketing (indicate da “*”) sono elencate nella Tabella 1 in base alla loro incidenza negli studi clinici. La frequenza viene attribuita come segue:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le ADR più comuni (quelle con un'incidenza $> 5\%$ e superiore a quella osservata per il placebo in almeno un'indicazione negli studi controllati in doppio cieco con topiramato) comprendono: anoressia, riduzione dell'appetito, bradifrenia, depressione, disturbo del linguaggio, insonnia, coordinazione anomala, disturbo dell'attenzione, capogiri, disartria, disgeusia, ipoestesia, letargia, compromissione della memoria, nistagmo, parestesia, sonnolenza, tremore, diplopia, vista offuscata, diarrea, nausea, affaticamento, irritabilità e calo ponderale.

Tabella 1: Reazioni avverse al topiramato

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite*				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia	Neutropenia*	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			Edema allergico*, edema congiuntivale*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, riduzione dell'appetito	Acidosi metabolica, ipokaliemia, aumento dell'appetito, polidipsia	Acidosi ipercloremica	
Disturbi psichiatrici	Depressione	Bradifrenia, insonnia, disturbi del linguaggio espressivo, ansia, stato	Ideazione suicida, tentativo di suicidio, allucinazioni, disturbi	Mania, disturbo di panico, sentimento di disperazione	

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		confusionale, disorientamento, aggressività, alterazioni dell'umore, agitazione, sbalzi d'umore, umore depresso, ira, comportamento anormale	psicotici, allucinazioni uditive, allucinazioni visive, apatia, mancanza di conversazione spontanea, disturbo del sonno, instabilità affettiva, diminuzione della libido, irrequietezza, pianto, disfemia, umore euforico, paranoia, perseverazione, attacchi di panico, lacrimevolezza, disturbi nella lettura, insonnia iniziale, appiattimento affettivo, pensiero anormale, perdita della libido, indifferenza, insonnia media, distraibilità, risvegli precoci, reazione da panico, umore elevato	ne*, ipomania	

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Parestesia, sonnolenza, capogiri	Disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria, amnesia, disturbi cognitivi, alterazione mentale, capacità psicomotorie e compromesse, convulsioni, coordinazione anomala, tremore, letargia, ipoestesia, nistagmo, disgeusia, disturbi dell'equilibrio, disartria, tremore intenzionale, sedazione	Riduzione dello stato di coscienza, convulsioni da grande male, difetti del campo visivo, crisi parziali complesse, disturbi dell'eloquio, iperattività psicomotoria, sincope, disturbi sensoriali, ipersalivazione, ipersonnia, afasia, eloquio ripetitivo, ipocinesia, discinesia, instabilità posturale, scarsa qualità del sonno, sensazione di bruciore, deficit sensoriale, parosmia, sindrome cerebellare, disestesia, ipogeusia, stupore, goffaggine, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periferica,	Aprassia, disordini del ritmo circadiano del sonno, iperestesia, iposmia, anosmia, tremore essenziale, acinesia, mancata risposta agli stimoli	

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
			presincope, distonia, formicolio		
Patologie dell'occhio		Vista offuscata, diplopia, disturbi visivi	Riduzione dell'acuità visiva, scotoma, miopia*, sensazione anomala nell'occhio*, secchezza oculare, fotofobia, blefarospasmo, aumento della lacrimazione, fotopsia, midriasi, presbiopia	Cecità unilaterale, cecità temporanea, glaucoma, disturbo dell'accomodamento, alterazione della percezione e di profondità visiva, scotoma scintillante, edema della palpebra*, cecità notturna, ambliopia	Glaucoma ad angolo chiuso*, maculopatia*, disturbo del movimento oculare*
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini, tinnito, dolore auricolare	Sordità, sordità unilaterale, sordità neurosensoriale, malessere all'orecchio, compromissione dell'udito		
Patologie cardiache			Bradycardia, bradicardia sinusale, palpitazioni		
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica, ipotensione, rossore, vampate di	Fenomeno di Raynaud	

Classificazioni per sistemi organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
			calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, congestione nasale, rinorrea, tosse*	Dispnea da sforzo, ipersecrezione dei seni paranasali, disfonia		
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea	Vomito, costipazione, dolore addominale superiore, dispepsia, dolore addominale, bocca secca, malessere allo stomaco, parestesia orale, gastrite, malessere addominale	Pancreatite, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, dolore all'addome inferiore, ipoestesia orale, sanguinamento gengivale, distensione addominale, malessere epigastrico, dolore alla palpazione addominale, ipersecrezione e salivare, dolore alla bocca, alitosi, glossodinia		
Patologie epatobiliari				Epatite, insufficienza epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, rash, prurito	Anidrosi, ipoestesia facciale, orticaria, eritema, prurito generalizzato, rash maculare, decolorazione della pelle,	Sindrome di Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, odore della pelle anomalo, edema periorbital	Necrolisi epidermica tossica*

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
			dermatite allergica, gonfiore al viso	e*, orticaria localizzata	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, spasmi muscolari, mialgia, mioclonie muscolari, debolezza muscolare, dolore muscoloscheletrico toracico	Gonfiore articolare*, rigidità muscoloscheletrica, dolore al fianco, affaticamento muscolare	Malessere agli arti*	
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi, pollachiuria, disuria	Calcoli urinari, incontinenza urinaria, ematuria, incontinenza, urgenza di minzione, colica renale, dolore renale	Calcoli ureterici, acidosi tubulare renale*	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, disfunzione sessuale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Piressia, astenia, irritabilità, disturbi dell'andatura, sensazione anormale, malessere	Ipertermia, sete, malessere simil-influenzale*, lentezza, sensazione di freddo alle estremità, sensazione di ubriachezza, sensazione di estremo nervosismo	Edema facciale, calcinosi	

Classificazioni per sistemi organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Esami diagnostici	Calo ponderale	Aumento ponderale*	Presenza di cristalli nelle urine, test dell'andatura calcagno-punta anormale, riduzione della conta leucocitaria, aumento degli enzimi epatici	Riduzione della concentrazione di bicarbonato nel sangue	
Circostanze sociali			Incapacità di apprendimento		

* Identificata come ADR da segnalazioni spontanee post-marketing. La frequenza è stata calcolata sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici.

Popolazione pediatrica

Le ADR segnalate con maggiore frequenza (≥ 2 volte) nei bambini rispetto agli adulti negli studi controllati in doppio cieco comprendono:

- Riduzione dell'appetito
- Aumento dell'appetito
- Acidosi ipercloremica
- Ipokaliemia
- Comportamento anomalo
- Aggressività
- Apatia
- Insonnia iniziale
- Ideazione suicida
- Disturbo dell'attenzione
- Letargia
- Disturbo del ritmo circadiano del sonno
- Scarsa qualità del sonno
- Aumento della lacrimazione
- Bradicardia sinusale
- Sensazioni inconsuete
- Disturbo dell'andatura.

Le ADR segnalate nei bambini ma non negli adulti in studi controllati in doppio cieco comprendono:

- Eosinofilia

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio di topiramato. I segni e i sintomi comprendevano convulsioni, sonnolenza, disturbi dell'eloquio, vista offuscata, diplopia, compromissione delle capacità mentali, letargia, coordinazione anomala, stupore, ipotensione, dolore addominale, agitazione, capogiri e depressione. Nella maggior parte dei casi le conseguenze cliniche non sono state gravi, ma in seguito al sovradosaggio con farmaci multipli, incluso topiramato, sono stati riportati casi di decesso.

Il sovradosaggio di topiramato può provocare acidosi metabolica grave (vedere il paragrafo 4.4).

Trattamento

Nella fase acuta del sovradosaggio da topiramato, se l'ingestione è recente lo stomaco deve essere svuotato immediatamente tramite lavanda gastrica o induzione dell'emesi. È stato dimostrato che *in vitro* il carbone attivo assorbe topiramato. Si deve istituire un adeguato trattamento di supporto e idratare adeguatamente il paziente. L'emodialisi si è rivelata un metodo efficace per rimuovere topiramato dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, preparati antiemicranici.

Codice ATC: N03AX11

Topiramato è classificato come monosaccaride sulfamato-sostituito. L'esatto meccanismo d'azione con cui topiramato esercita i suoi effetti anticonvulsivi e di profilassi dell'emicrania è sconosciuto. Studi elettrofisiologici e biochimici sui neuroni in coltura hanno identificato tre proprietà che possono contribuire all'efficacia antiepilettica di topiramato.

I potenziali di azione provocati ripetutamente da una depolarizzazione prolungata dei neuroni sono stati bloccati da topiramato in modo tempo-dipendente, indicando un'azione di blocco del canale del sodio stato-dipendente. Topiramato ha aumentato la frequenza con cui l'acido γ -aminobutirrico (GABA) attivava i recettori GABAA e ha aumentato la capacità del GABA di indurre un flusso di ioni di cloruro nei neuroni, indicando un'attività di potenziamento da parte di topiramato su questo neurotrasmettitore inibitorio.

Questo effetto non è stato bloccato da flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine, né topiramato ha aumentato la durata del tempo di apertura del canale, differenziandosi così dai barbiturici che modulano i recettori per il GABAA.

Poiché il profilo antiepilettico di topiramato differisce nettamente da quello delle benzodiazepine, topiramato potrebbe modulare un sottotipo di recettore GABAA insensibile alle benzodiazepine. Topiramato ha antagonizzato la capacità di kainato di attivare il sottotipo kainato/AMPA (acido α -amino-3-idrossi-5-metilisossazolo-4-propionico) del recettore per l'aminoacido eccitatorio (glutammato), ma non ha esercitato alcun apparente effetto sull'attività di N-metil-D-aspartato (NMDA) a livello del sottotipo del recettore NMDA. Questi effetti di topiramato sono stati dipendenti dalla concentrazione, in un *range* compreso fra 1 μ M e 200 μ M, con attività minima osservata nell'intervallo 1 μ M-10 μ M.

Topiramato inibisce inoltre alcuni isoenzimi dell'anidrasi carbonica. Questo effetto farmacologico è tuttavia ben più modesto di quello di acetazolamide, noto inibitore dell'anidrasi carbonica, e non si ritiene sia una componente principale dell'attività antiepilettica di topiramato.

Negli studi condotti sugli animali, topiramato ha dimostrato di possedere un'attività anticonvulsivante nei test dell'elettroshock massimale (*Maximal Electroshock Seizure* - MES) effettuati nel ratto e nel topo ed è efficace nei modelli di epilessia dei roditori, che comprendono crisi toniche e crisi simili ad assenza nel ratto spontaneamente epilettico (*Spontaneous Epileptic Rat* - SER) e crisi tonico-cloniche indotte nei ratti mediante *kindling* dell'amigdala o mediante ischemia globale. Topiramato è solo debolmente efficace nel blocco delle crisi cloniche indotte dall'antagonista del recettore per il GABAA, pentilentetrazolo.

Studi condotti nei topi, trattati con una somministrazione concomitante di topiramato e carbamazepina o fenobarbital hanno mostrato un'attività anticonvulsivante sinergica, mentre l'associazione con fenitoina ha evidenziato un'attività anticonvulsivante additiva. Nel corso di studi clinici di terapia aggiuntiva adeguatamente controllati non è stata dimostrata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di topiramato e la sua efficacia clinica. Nell'uomo non è stata dimostrata alcuna prova di tolleranza.

Assenza di crisi epilettiche

Sono stati effettuati due piccoli studi a braccio singolo in bambini di età compresa tra i 4-11 anni (CAPSS-326 e TOPAMAT-ABS-001). Uno includeva 5 bambini e l'altro includeva 12 bambini prima che venisse sospeso per la mancanza di risposta terapeutica. Le dosi usate in questi studi erano all'incirca 12 mg/kg nello studio TOPAMAT-ABS-001 e fino ad un massimo della dose minore di 9 mg/kg/giorno o 400 mg/giorno nello studio CAPSS-326. Questi studi non hanno fornito un'evidenza sufficiente a raggiungere la conclusione riguardo all'efficacia o alla sicurezza nella popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le formulazioni in compresse rivestite con film e in capsule rigide sono bioequivalenti.

Rispetto a quello di altri farmaci antiepilettici, il profilo farmacocinetico di topiramato mostra una lunga emivita plasmatica, proprietà farmacocinetiche lineari, clearance prevalentemente renale, assenza di legami proteici significativi e mancanza di metaboliti attivi clinicamente rilevanti.

Topiramato non è un potente induttore degli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci, può essere somministrato indipendentemente dai pasti e il monitoraggio di routine delle sue concentrazioni plasmatiche non è necessario. Negli studi clinici non è stata evidenziata alcuna relazione consistente fra le concentrazioni plasmatiche e l'efficacia o gli eventi avversi.

Assorbimento

Topiramato viene assorbito bene e rapidamente. In seguito alla somministrazione orale di 100 mg di topiramato in soggetti sani è stata raggiunta una concentrazione plasmatica media di picco (C_{max}) di 1,5 µg/ml entro 2-3 ore (T_{max}).

Sulla base del recupero di radioattività dalle urine, l'entità media dell'assorbimento di una dose di topiramato da 100 mg marcato con ^{14}C è stata almeno dell'81%. Il cibo non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla biodisponibilità di topiramato.

Distribuzione

In generale il 13-17% di topiramato si lega alle proteine plasmatiche. È stata osservata una ridotta capacità di legame per topiramato in/su eritrociti, cioè saturabile a concentrazioni plasmatiche superiori a 4 µg/ml. Il volume di distribuzione è variato in modo inversamente proporzionale alla dose. Il volume medio apparente di distribuzione era compreso fra 0,80 e 0,55 l/kg per una dose unica nell'intervallo da 100 a 1200 mg. Sul volume di distribuzione è stato riscontrato un effetto imputabile al sesso, con valori nelle femmine pari a circa il 50% di quelli nei maschi. Questo fatto è stato attribuito alla più alta percentuale di grasso corporeo nelle pazienti di sesso femminile e non comporta alcuna conseguenza clinica.

Biotrasformazione

Topiramato non viene estensivamente metabolizzato nei volontari sani (~20%). Viene metabolizzato fino al 50% nei pazienti che ricevono una terapia concomitante con farmaci antiepilettici noti induttori degli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci. Sono stati isolati sei metaboliti, formati per idrossilazione, idrolisi e glucuronidazione, isolati, caratterizzati e identificati nel plasma, nelle urine e nelle feci umane. Ogni metabolita rappresenta meno del 3% della radioattività totale escreta dopo somministrazione di ¹⁴C-topiramato. Due metaboliti, che hanno mantenuto la maggior parte della struttura chimica di topiramato, sono stati testati e si sono dimostrati provvisti di attività anticonvulsivante scarsa o nulla.

Eliminazione

Nell'uomo la principale via di eliminazione di topiramato immodificato e dei suoi metaboliti è renale (almeno l'81% della dose). Il 66% circa di una dose di ¹⁴C-topiramato viene escreto immodificato nelle urine entro 4 giorni. In seguito alla somministrazione di topiramato 50 e 100 mg 2 volte al giorno, la clearance renale media è risultata rispettivamente pari a circa 18 ml/min e 17 ml/min. È stato riscontrato un riassorbimento di topiramato a livello dei tubuli renali. Questo è stato confermato da studi condotti nei ratti, in cui topiramato è stato somministrato in associazione a probenecid e nei quali è stato osservato un significativo aumento della clearance renale di topiramato. Complessivamente, la clearance plasmatica nell'uomo in seguito a somministrazione orale è di circa 20-30 ml/min.

Le concentrazioni plasmatiche di topiramato sono soggette a modeste variazioni interindividuali e pertanto il profilo farmacocinetico di topiramato è facilmente prevedibile. Nei soggetti sani la farmacocinetica di topiramato è lineare, con una clearance plasmatica costante e con un'area sotto la curva della concentrazione plasmatica che cresce proporzionalmente alla dose, in un intervallo posologico a dose orale singola compreso fra 100 e 400 mg. I pazienti con funzionalità renale normale possono impiegare da 4 a 8 giorni per raggiungere le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Nei soggetti sani, dopo la somministrazione di dosi orali multiple di 100 mg due volte al giorno, il valore medio di C_{max} è stato di 6,76 µg/ml. In seguito alla somministrazione orale di topiramato a dosi multiple di 50 e 100 mg due volte al giorno, l'emivita di eliminazione plasmatica media è stata di circa 21 ore.

La somministrazione concomitante di dosi multiple di topiramato (da 100 a 400 mg due volte al giorno) e di fenitoina o carbamazepina mostra incrementi delle concentrazioni plasmatiche di topiramato proporzionali alla dose.

La clearance plasmatica e renale di topiramato è diminuita nei pazienti con funzionalità renale compromessa moderata e grave ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). Di conseguenza, per una determinata dose, si prevedono concentrazioni plasmatiche di topiramato allo stato stazionario più elevate nei pazienti con funzionalità renale compromessa rispetto a quelli con funzionalità renale nella norma. In aggiunta, i pazienti con insufficienza renale richiederanno un tempo più lungo per il raggiungimento dello steady-state a ciascuna dose. Nei pazienti con insufficienza renale moderata e grave, è raccomandata metà della dose iniziale e il mantenimento della dose.

Topiramato viene eliminato efficacemente dal plasma mediante emodialisi. Un periodo prolungato di emodialisi può causare una concentrazione di topiramato al di sotto dei livelli richiesti al mantenimento dell'effetto antiepilettico. Per evitare la caduta rapida della concentrazione di topiramato durante l'emodialisi, può essere richiesta una dose supplementare di topiramato. L'attuale aggiustamento della dose deve tener in conto 1) la durata del periodo di dialisi, 2) il tasso di clearance del sistema di dialisi in uso, 3) la clearance renale effettiva di topiramato dei pazienti dializzati.

La clearance plasmatica di topiramato è ridotta in media del 26% nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado da moderato a grave. Pertanto, topiramato deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione epatica.

La clearance plasmatica di topiramato è invariata nei pazienti anziani, in assenza di patologia renale basale.

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

Come negli adulti in terapia aggiuntiva, la farmacocinetica di topiramato è lineare anche nei bambini, con una clearance indipendente dalla dose e con le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario che aumentano proporzionalmente alla dose. Tuttavia i bambini mostrano una clearance più elevata e un'emivita di eliminazione più breve. Pertanto le concentrazioni plasmatiche di topiramato, a parità di dosaggio in mg/kg, possono essere inferiori nei bambini rispetto agli adulti. Come per gli adulti, i farmaci antiepilettici induttori degli enzimi epatici diminuiscono le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi non clinici sulla fertilità condotti su ratti di sesso maschile o femminile, nonostante la tossicità paterna e materna già a partire da dosi di 8 mg/kg/die, non sono stati osservati effetti sulla fertilità, con dosi fino a 100 mg/kg/die.

Negli studi preclinici topiramato ha mostrato di avere effetti teratogeni nelle specie studiate (topi, ratti e conigli). Nei topi i pesi fetali e l'ossificazione scheletrica sono risultati ridotti a dosi di 500 mg/kg/die in concomitanza con tossicità materna. Le malformazioni fetali complessive nei topi sono aumentate in tutti i gruppi trattati con il farmaco (20, 100 e 500 mg/kg/die).

Nei ratti la tossicità materna correlata alla dose e quella embrio/fetale (riduzione del peso del feto e/o ossificazione scheletrica) sono state osservate a partire da 20 mg/kg/die, con effetti teratogeni (difetti agli arti e alle dita) a dosi di 400 mg/kg/die e superiori. Nei conigli la tossicità materna correlata alla dose è stata notata già a partire da 10 mg/kg/die, con tossicità embrio/fetale (aumento della letalità) a partire da 35 mg/kg/die, ed effetti teratogeni (malformazioni costali e vertebrali) a 120 mg/kg/die.

Gli effetti teratogeni osservati nei ratti e nei conigli sono stati simili a quelli visti con gli inibitori dell'anidraasi carbonica, i quali non sono stati associati a

malformazioni nel genere umano. Gli effetti sulla crescita erano inoltre indicati da peso inferiore alla nascita e durante l'allattamento per i cuccioli di ratti femmine trattate con 20 o 100 mg/kg/die durante la gestazione e l'allattamento. Nei ratti, topiramato attraversa la barriera placentare.

Nei ratti giovani la somministrazione orale giornaliera di topiramato a dosi fino a 300 mg/kg/die durante il periodo dello sviluppo corrispondente alla prima infanzia, all'infanzia e all'adolescenza si è tradotta in tossicità simili a quelle degli animali adulti (ridotto consumo di cibo con diminuzione della crescita ponderale, ipertrofia epatocellulare centrolobulare). Non si sono verificati effetti rilevanti sulla crescita delle ossa lunghe (tibia) né sulla densità minerale dell'osso (femore), sullo sviluppo pre-svezzamento e riproduttivo, sullo sviluppo neurologico (inclusa la valutazione della memoria e dell'apprendimento), sull'accoppiamento e sulla fertilità né sui parametri di isterotomia. In una serie di test di mutagenicità *in vitro* e *in vivo*, topiramato non ha mostrato alcun potenziale genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Carbossimetilamido sodico
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Polisorbato 80

Topiramato Sandoz 50/200 mg compresse rivestite con film:
Ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister Alluminio/Alluminio
3 anni.

Contenitore in HDPE con tappo in PP:
2 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura: 1 mese

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/Al: 5, 6, 10, 20, 60 e 100 compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE con tappo in PP e con gel di silicio come essiccante: 20, 28, 50, 60, 100 e 200 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

Sandoz Spa - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

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

25 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707015

25 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707027

25 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707039

25 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707041

25 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707054

50 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707104

50 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707116

50 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707128

50 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707130

50 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707142

100 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707193

100 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707205

100 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707217

100 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707229

100 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707231

200 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707282
200 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707294
200 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707306
200 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707318
200 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707320
25 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707371
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707383
100 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707395
200 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 037707407
25 mg compresse rivestite con film 20 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707419
25 mg compresse rivestite con film 28 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707421
25 mg compresse rivestite con film 50 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707433
25 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707445
25 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707458
25 mg compresse rivestite con film 200 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707460
50 mg compresse rivestite con film 20 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707472
50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707484
50 mg compresse rivestite con film 50 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707496
50 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707508
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707510
50 mg compresse rivestite con film 200 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707522
100 mg compresse rivestite con film 20 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707534
100 mg compresse rivestite con film 28 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707546
100 mg compresse rivestite con film 50 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707559
100 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707561

100 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE AIC n.037707573

100 mg compresse rivestite con film 200 compresse in flacone HDPE AIC n.037707585

200 mg compresse rivestite con film 20 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707597

200 mg compresse rivestite con film 28 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707609

200 mg compresse rivestite con film 50 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707611

200 mg compresse rivestite con film 60 compresse in flacone HDPE AIC n. 037707623

200 mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE AIC n.037707635

200 mg compresse rivestite con film 200 compresse in flacone HDPE AIC n.037707647

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO