

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topiramato Accord Healthcare 25 mg compresse rivestite con film
Topiramato Accord Healthcare 50 mg compresse rivestite con film
Topiramato Accord Healthcare 100 mg compresse rivestite con film
Topiramato Accord Healthcare 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg di topiramato.

Eccipienti con effetti noti:

25 mg: Ciascuna compressa rivestita con film contiene 28,405 mg di lattosio.

50 mg: Ciascuna compressa rivestita con film contiene 56,810 mg di lattosio.

100 mg: Ciascuna compressa rivestita con film contiene 113,62 mg di lattosio.

200 mg: Ciascuna compressa rivestita con film contiene 227,24 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

25 mg

Comprese rivestite con film rotonde, biconvesse, con bordi smussati.

Le compresse sono bianche, con TP inciso su un lato e 25 sull'altro lato.

50 mg

Comprese rivestite con film rotonde, biconvesse, con bordi smussati.

Le compresse sono di colore giallo chiaro, con TP inciso su un lato e 50 sull'altro lato.

100 mg

Comprese rivestite con film rotonde, biconvesse, con bordi smussati.

Le compresse sono di colore giallo scuro, con TP inciso su un lato e 100 sull'altro lato.

200 mg

Comprese rivestite con film rotonde, biconvesse, con bordi smussati.

Le compresse sono di colore rosso, con TP inciso su un lato e 200 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 parziali con o senza generalizzazione secondaria e crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie.

Terapia aggiuntiva nei bambini a partire dai 2 anni di età, negli adolescenti e negli adulti con crisi convulsive di origine parziale con o senza generalizzazione secondaria o con crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie e per il trattamento di crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut.

Il topiramato è indicato negli adulti per la profilassi dell'emicrania dopo attenta valutazione delle possibili alternative terapeutiche. Il topiramato non è indicato per il trattamento acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose bassa, seguita da aumenti fino alla dose efficace. La dose e la velocità del suo aumento devono essere stabiliti in base alla risposta clinica.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di topiramato per ottimizzare la terapia con Topiramato Accord Healthcare. In rare occasioni, l'aggiunta di topiramato a fenitoina può richiedere un aggiustamento della dose di fenitoina per raggiungere la risposta clinica ottimale. L'aggiunta o l'eliminazione di fenitoina e carbamazepina a Topiramato Accord Healthcare come terapia aggiuntiva può richiedere un aggiustamento della dose di Topiramato Accord Healthcare.

In pazienti con o senza un'anamnesi di crisi convulsive o epilessia, i medicinali antiepilettici, incluso il topiramato, devono essere sospesi gradualmente per minimizzare il rischio di crisi o di una aumentata frequenza delle crisi. Negli studi clinici, le dosi giornaliere sono state diminuite ad intervalli settimanali di 50-100 mg negli adulti con epilessia e di 25-50 mg negli adulti che ricevevano il topiramato a dosi fino a 100 mg/die per la profilassi dell'emicrania. Negli studi clinici pediatrici, il topiramato è stato sospeso gradualmente in un periodo di 2-8 settimane.

Monoterapia nell'epilessia

Generale

Quando viene sospeso l'uso concomitante di farmaci antiepilettici per effettuare la monoterapia con il topiramato, è necessario prendere in considerazione gli effetti che questo può avere sul controllo delle crisi convulsive. A meno che per motivi di sicurezza non occorra sospendere immediatamente la somministrazione del farmaco antiepilettico concomitante, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose di circa un terzo ogni 2 settimane.

Qualora siano sospesi i farmaci con un effetto di induzione enzimatica, i livelli di topiramato aumenteranno. Se clinicamente indicato, potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di Topiramato Accord Healthcare (topiramato).

Adulti

La dose ed il suo aggiustamento devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Il dosaggio deve iniziare con 25 mg per sera, per 1 settimana e deve essere, quindi, incrementato ad intervalli di 1 o 2 settimane, con incrementi di 25 o 50 mg/die, suddivisi in due somministrazioni. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli o con intervalli più distanziati nel tempo.

La dose iniziale raccomandata per la monoterapia con topiramato in pazienti adulti è compresa tra 100 mg/die e 200 mg/die suddivisa in due somministrazioni. La dose giornaliera massima raccomandata è 500 mg/die suddivisa in due somministrazioni. Alcuni pazienti, con forme refrattarie di epilessia, hanno tollerato la monoterapia con topiramato a dosaggi di 1.000 mg/die. Queste raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti adulti, compresi gli anziani, purché non presentino malattie renali concomitanti.

Popolazione pediatrica (bambini di età superiore ai 6 anni)

La dose iniziale e la velocità del suo incremento nei bambini devono essere stabilite in base alla risposta clinica. Il trattamento dei bambini di età superiore ai 6 anni deve iniziare con una dose compresa tra 0,5 e 1 mg/kg ogni sera per la prima settimana. Il dosaggio deve essere quindi aumentato ad intervalli di 1 o 2 settimane, con incrementi da 0,5 a 1 mg/kg/die, suddivisi in due somministrazioni. Se il bambino non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli o ad intervalli più distanziati nel tempo.

La dose iniziale raccomandata per topiramato in monoterapia nei bambini di età superiore ai 6 anni è 100 mg/die, in base alla risposta clinica, (questo è circa 2,0 mg/kg/die nei bambini di 6-16 anni).

Terapia aggiuntiva nell'epilessia (crisi convulsive 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 ogni sera per una settimana. È stato riportato l'utilizzo di dosi iniziali più basse, ma non è stato studiato sistematicamente. Successivamente, a intervalli settimanali o bisettimanali, la dose deve essere aumentata di 25-50 mg/die e suddivisa in due somministrazioni. Alcuni pazienti possono ottenere l'efficacia terapeutica con una sola somministrazione giornaliera.

In studi clinici, come terapia aggiuntiva, il dosaggio di 200 mg è risultato essere la dose efficace più bassa. La dose giornaliera abituale è di 200-400 mg, suddivisa in due somministrazioni.

Queste raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti adulti, compresi gli anziani, purché non presentino malattie renali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (bambini dai 2 anni di età)

La dose giornaliera totale raccomandata di Topiramato Accord Healthcare (topiramato) come terapia aggiuntiva è di circa 5-9 mg/kg/die suddivisa in due somministrazioni. La somministrazione deve iniziare con 25 mg (o meno, in base ad un intervallo di 1-3 mg/kg/die) ogni sera per la prima settimana. Il dosaggio deve quindi essere aumentato ad intervalli di 1 a 2 settimane, con incrementi da 1 a 3 mg/kg/die (suddivisi in due somministrazioni), per raggiungere la risposta clinica ottimale.

Sono state valutate dosi giornaliere fino a 30 mg/kg/die, che si sono dimostrate generalmente ben tollerate.

Emicrania

Adulti

La dose giornaliera totale raccomandata di topiramato per la profilassi dell'emicrania è 100 mg/die suddivisi in due somministrazioni. Il dosaggio iniziale deve essere di 25 mg ogni sera per 1 settimana. Il dosaggio deve quindi essere aumentato con incrementi di 25 mg/die, somministrati a intervalli di 1 settimana. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, è possibile procedere con intervalli per gli aggiustamenti della dose più distanziati nel tempo.

Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose giornaliera totale di 50 mg/die. Alcuni pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera totale fino a 200 mg/die. Questa dose può essere di beneficio in alcuni pazienti, tuttavia si raccomanda cautela a causa della maggiore incidenza di effetti indesiderati.

Popolazione pediatrica

Topiramato Accord Healthcare compresse rivestite con film (topiramato) non è raccomandato nel trattamento o nella prevenzione dell'emicrania nei bambini, poiché i dati di sicurezza e di efficacia sono insufficienti.

Raccomandazioni generali per la dose di Topiramato Accord Healthcare compresse rivestite con film in popolazioni speciali di pazienti

Danno renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale ($CL_{CR} \leq 70$ mL/min) il topiramato deve essere somministrato con cautela poiché la clearance plasmatica e renale di topiramato sono ridotte. I soggetti con danno renale noto possono

richiedere un tempo superiore per raggiungere lo steady-state a ciascuna dose. Si raccomanda la metà della consueta dose di inizio e mantenimento (vedere paragrafo 5.2).

In pazienti con insufficienza renale allo stato terminale, poiché il topiramato viene rimosso dal plasma mediante emodialisi, nei giorni in cui si esegue l'emodialisi, deve essere somministrata una dose supplementare di Topiramato Accord Healthcare, pari a circa la metà della dose giornaliera. La dose supplementare deve essere somministrata in dosi suddivise all'inizio e al termine della procedura di emodialisi. La dose supplementare può variare in base alle caratteristiche delle apparecchiature utilizzate per la dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Il topiramato deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, poiché la clearance del topiramato è ridotta.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nella popolazione anziana con funzione renale integra.

Modo di somministrazione

Topiramato Accord Healthcare è disponibile in compresse rivestite con film. Si raccomanda di non spezzare le compresse rivestite con film. Topiramato Accord Healthcare compresse rivestite con film può essere assunto indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Per la profilassi dell'emicrania in gravidanza e nelle donne in età fertile, se non fanno uso di metodi anticoncezionali altamente efficaci.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In situazioni nelle quali sia necessario da un punto di vista medico sospendere immediatamente topiramato, si raccomanda un monitoraggio adeguato (vedere paragrafo 4.2).

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

Durante il trattamento con topiramato è molto importante mantenere una idratazione adeguata. L'idratazione può ridurre il rischio di nefrolitiasi (vedere di seguito). Una idratazione adeguata prima e durante lo svolgimento di attività, come l'esercizio o l'esposizione a temperature elevate, può ridurre il rischio di reazioni avverse correlate al calore (vedere paragrafo 4.8).

Oligoidrosi

L'oligoidrosi (ridotta sudorazione) è stata riferita in associazione con l'uso di topiramato. La ridotta sudorazione e l'aumento della temperatura corporea possono verificarsi particolarmente nei bambini piccoli esposti a temperatura ambientale elevata.

Disturbi dell'umore/depressione

Durante il trattamento con topiramato, è stato osservato un incremento della incidenza di disturbi dell'umore e di depressione.

Suicidio/Ideazione suicidaria

In pazienti trattati con antiepilettici in numerose indicazioni, sono stati osservati casi di ideazione e comportamento suicidari. Una metanalisi di studi clinici randomizzati, controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha dimostrato un lieve aumento del rischio di ideazione suicidaria e di comportamento suicida. Non è noto quale sia il meccanismo di questo rischio e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per topiramato.

In studi clinici in doppio cieco, gli eventi correlati al suicidio (SRE) (ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidio) si sono verificati con una frequenza dello 0,5% nei pazienti trattati con topiramato (46 su 8.652 pazienti trattati) e con un'incidenza circa tre volte più elevata rispetto ai pazienti trattati con placebo (0,2%; 8 su 4.045 pazienti trattati).

I pazienti devono pertanto essere monitorati per riscontrare i segni di ideazione suicidaria e comportamento suicida e si deve considerare un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si occupa di loro) devono essere avvisati della necessità di consultare un medico nel caso in cui si manifestino segni di ideazione suicidaria e di comportamento suicida.

Nefrolitiasi

Alcuni pazienti, particolarmente quelli con predisposizione alla nefrolitiasi, possono avere un rischio maggiore di formazione di calcoli renali e di manifestazioni e sintomi associati, quali coliche renali, dolore renale o dolore al fianco.

I fattori di rischio per la nefrolitiasi comprendono la formazione pregressa di calcoli renali, una familiarità alla nefrolitiasi e alla ipercalciuria. Nessuno di questi fattori di rischio permette però di predire in modo attendibile la formazione di

calcoli renali durante la terapia con topiramato. Inoltre, i pazienti che assumono altri farmaci associati alla nefrolitiasi, possono essere esposti ad un più alto rischio.

Ridotta funzionalità renale

In 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 posologiche specifiche in pazienti con ridotta funzionalità renale, vedere paragrafo 4.2.

Ridotta funzionalità epatica

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

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

In pazienti trattati con topiramato è stata segnalata una sindrome composta da miopia acuta associata a glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi comprendono un'insorgenza acuta di riduzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare. Le manifestazioni oftalmologiche possono includere miopia, riduzione di profondità della camera anteriore dell'occhio, iperemia oculare (arrossamento) e aumento della pressione intraoculare. Potrebbe o meno essere presente midriasi. Questa sindrome potrebbe essere associata a versamento supraciliare che comporta uno spostamento in avanti del cristallino e dell'iride, con glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi compaiono generalmente entro il primo mese di terapia con topiramato. Contrariamente al glaucoma primario ad angolo chiuso, che si verifica raramente al di sotto dei 40 anni di età, il glaucoma secondario ad angolo chiuso associato all'uso di topiramato è stato riportato sia in pazienti pediatriche che adulti. Il trattamento consiste nel sospendere il più rapidamente possibile la somministrazione del topiramato, secondo il parere del medico curante, e nell'adozione di misure adeguate per ridurre la pressione intraoculare. In genere con queste misure la pressione intraoculare si riduce.

Una elevata pressione intraoculare di qualsiasi eziologia, se non trattata, può dar luogo a gravi sequele, inclusa la perdita permanente della vista.

È necessario stabilire se i pazienti con anamnesi di disturbi dell'occhio debbano essere trattati con topiramato.

Disturbi del campo visivo

In pazienti che ricevono topiramato sono stati riportati disturbi del campo visivo indipendentemente dalla pressione intraoculare elevata. Negli studi clinici, la maggior parte di questi disturbi è risultata reversibile dopo l'interruzione di topiramato. Se disturbi del campo visivo si verificano in qualsiasi momento durante il trattamento con topiramato, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con il medicinale.

Acidosi metabolica

Il trattamento con topiramato è associato ad acidosi metabolica ipercloremica con gap non-anionico normale (cioè, diminuzione del livello sierico di bicarbonato al di sotto dell'intervallo di riferimento normale in assenza di alcalosi respiratoria). Questa riduzione del bicarbonato sierico è dovuta all'effetto inibitorio di topiramato sull'anidrasi carbonica renale. Generalmente, la diminuzione del bicarbonato avviene all'inizio del trattamento, sebbene possa verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Queste riduzioni sono generalmente di grado da lieve a moderato (riduzione media di 4 mmol/l a dosi di 100 mg/die o superiori negli adulti e a circa 6 mg/kg/die nei pazienti pediatrici). Raramente la concentrazione sierica di bicarbonato nei pazienti è scesa a valori inferiori a 10 mmol/l. Le condizioni o terapie che predispongono all'acidosi (quali patologie renali, disturbi respiratori gravi, status epilepticus, diarrea, interventi chirurgici, dieta chetogena o alcuni farmaci) possono sommarsi agli effetti di topiramato sulla riduzione del bicarbonato.

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

L'acidosi metabolica cronica nei pazienti pediatrici può rallentare i ritmi di crescita. L'effetto del topiramato sulle conseguenze correlate all'apparato osseo non è stato studiato in modo sistemico nelle popolazioni di pazienti pediatrici o adulti.

A seconda delle patologie di base, con la terapia con topiramato, è consigliata l'appropriata valutazione, comprendente la misura dei livelli di bicarbonato sierico. Se sono presenti segni o sintomi (ad es. respirazione profonda di Kussmaul, dispnea, anoressia, nausea, vomito, eccessiva stanchezza, tachicardia o aritmia) indicativi di acidosi metabolica, si raccomanda la misurazione del bicarbonato sierico. Se l'acidosi metabolica si sviluppa e persiste si deve considerare la riduzione della dose o l'interruzione della somministrazione di topiramato (utilizzando la riduzione graduale della dose).

Il topiramato deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni o trattamenti che costituiscono un fattore di rischio per la comparsa di acidosi metabolica.

Compromissione della funzione cognitiva

La compromissione cognitiva nell'epilessia è multifattoriale e può essere dovuta all'eziologia sottostante, a causa dell'epilessia o a causa del trattamento anti-epilettico. In letteratura sono stati riferiti casi di compromissione della funzione cognitiva in adulti trattati con topiramato, che ha richiesto la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento. Gli studi relativi agli esiti cognitivi nei bambini trattati con topiramato sono tuttavia insufficienti e i suoi effetti a questo riguardo devono essere ancora chiariti.

Iperammoniemia e encefalopatia

In seguito a trattamento con topiramato è stata riportata iperammoniemia con o senza encefalopatia (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di iperammoniemia con topiramato sembra essere dose correlato. Iperammoniemia è stata riportata più frequentemente quando il topiramato è usato contemporaneamente con acido valproico (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti che sviluppano inspiegabilmente letargia o cambiamenti nello stato mentale associato alla somministrazione di topiramato in monoterapia o in terapia aggiuntiva, si raccomanda di considerare l'encefalopatia iperammonica e la misurazione dei livelli di ammonio.

Integrazione nutrizionale

Alcuni pazienti possono essere affetti da perdita ponderale durante il trattamento con topiramato. Si raccomanda di monitorare la perdita di peso nei pazienti durante il trattamento con topiramato. Per i pazienti che presentino perdita di peso durante il trattamento con topiramato può risultare necessario il ricorso ad un'integrazione alimentare o ad un'assunzione alimentare maggiore.

Donne in età fertile

Il topiramato può causare danno fetale e limitazione della crescita fetale (piccolo per età gestazionale e basso peso alla nascita) quando somministrato a una donna incinta. I dati del registro Nord-Americano dei Farmaci Antiepilettici in gravidanza per il topiramato in monoterapia hanno mostrato una prevalenza di malformazioni congenite maggiori più alta di circa 3 volte (4,3%), rispetto a un gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici (1,4%). Inoltre, i dati ottenuti da altri studi indicano che, rispetto alla monoterapia, c'è un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione.

Prima di iniziare il trattamento con topiramato in una donna in età fertile, si deve eseguire un test di gravidanza e si deve consigliare un metodo contraccettivo altamente efficace (vedere paragrafo 4.5). La paziente deve essere pienamente informata dei rischi connessi all'uso di topiramato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Intolleranza al lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Il contenitore contiene un essiccante che non deve essere ingerito.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di topiramato su altri farmaci antiepilettici

L'aggiunta di topiramato ad altri antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbital, primidone) non ha alcun effetto sulle relative concentrazioni plasmatiche allo steady state, tranne in pazienti occasionali, nei quali l'aggiunta di topiramato alla fenitoina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina. Questo è probabilmente da attribuirsi all'inibizione di un'isoforma poliforma di un enzima specifico (CYP2C19). Di conseguenza, ogni paziente in trattamento con fenitoina che mostra sintomi o segni clinici di tossicità deve essere sottoposto a monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina.

Uno studio di interazione farmacocinetica in pazienti epilettici ha mostrato che l'aggiunta di topiramato, a dosi comprese tra 100 e 400 mg/die, a lamotrigina non ha avuto alcun effetto sulla concentrazione plasmatica allo steady state di lamotrigina. Inoltre, non è stata osservata alcuna variazione della concentrazione plasmatica allo steady state di topiramato durante o dopo la sospensione della terapia con lamotrigina (dose media di 327 mg/die).

Il topiramato inibisce l'enzima CYP 2C19 e può interferire con altre sostanze metabolizzate attraverso questo enzima (ad es., diazepam, imipramina, moclobemide, proguanil, omeprazolo).

Effetti di altri farmaci antiepilettici sul topiramato

Fenitoina e carbamazepina riducono la concentrazione plasmatica di topiramato. L'aggiunta o l'eliminazione di fenitoina o carbamazepina alla terapia con il topiramato può richiedere un aggiustamento del dosaggio di quest'ultimo. Ciò deve essere fatto aumentando la dose fino all'ottenimento dell'effetto clinico. L'aggiunta o l'eliminazione dell'acido valproico non produce variazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di topiramato e, pertanto, non richiede un aggiustamento della dose di topiramato. I risultati di queste interazioni sono riassunti qui di seguito:

AED cosomministrati	Concentrazione di AED	Concentrazione di topiramato
Fenitoina	↔**	↓
Carbamazepina (CBZ)	↔	↓
Acido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidone	↔	NS
↔ = Nessun effetto sulla concentrazione plasmatica (variazione ≤15%) ** = Aumento delle concentrazioni plasmatiche in alcuni pazienti ↓ = Riduzione delle concentrazioni plasmatiche NS = Non studiato AED = farmaco antiepilettico		

Altre interazioni farmacologiche

Digossina

In uno studio a dose unica, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) della digossina sierica si è ridotta del 12% a causa della somministrazione concomitante di topiramato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata stabilita. Quando topiramato viene aggiunto o tolto a pazienti in trattamento con digossina è opportuno seguire con molta attenzione il monitoraggio routinario della digossina sierica.

Farmaci depressivi del sistema nervoso centrale

La somministrazione concomitante di topiramato e alcool o altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale (SNC) non è stata valutata in studi clinici. Si raccomanda di non assumere topiramato in concomitanza con alcool o con altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale.

Erba di San Giovanni (Ipericum perforatum)

Con la somministrazione concomitante di topiramato e Erba di San Giovanni si potrebbe verificare il rischio di riduzione delle concentrazioni plasmatiche con conseguente perdita di efficacia. Non ci sono studi clinici che abbiano valutato questa possibile interazione.

Contraccettivi orali

In uno studio di interazione farmacocinetica, condotto in volontarie sane che assumevano contemporaneamente un contraccettivo orale contenente noretisterone (NET) 1 mg + etinilestradiolo 35 µg (EE), topiramato somministrato a dosi comprese tra 50 e 200 mg/die in assenza di altri farmaci, non è stato associato a variazioni statisticamente significative dell'esposizione media (AUC) a ciascun componente del contraccettivo orale. In un altro studio, l'esposizione a EE è stata ridotta in modo statisticamente significativo con dosi di 200, 400 e 800 mg/die (18%, 21% e 30%, rispettivamente) quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti epilettiche in trattamento con acido valproico. In entrambi gli studi, il topiramato (50-200 mg/die in volontarie sane e 200-800 mg/die in pazienti epilettiche) non ha inciso significativamente sull'esposizione a NET. Sebbene vi fosse una riduzione dose-dipendente sull'esposizione a EE a dosi comprese tra 200 e 800 mg/die (in pazienti epilettiche), non è stata osservata alcuna variazione significativa dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese tra 50-200 mg/die (in volontarie sane). Non è nota la rilevanza clinica delle variazioni riscontrate. Nelle pazienti che assumevano contraccettivi orali in associazione con topiramato si deve considerare la possibilità di una riduzione dell'efficacia contraccettiva e di un aumento dello spotting. Alle pazienti che assumono contraccettivi contenenti estrogeni deve essere richiesto di segnalare ogni variazione dell'andamento del sanguinamento. L'efficacia contraccettiva può essere ridotta anche in assenza di spotting.

Litio

In volontari sani, è stata osservata una riduzione dell'esposizione sistemica al litio (18% dell'AUC) durante la somministrazione concomitante di topiramato 200

mg/die. Nei 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 dell'esposizione sistemica (26% dell'AUC) dopo la somministrazione di dosi di topiramato fino a 600 mg/die. In caso di somministrazione concomitante di topiramato, i livelli di litio devono essere monitorati.

Risperidone

Studi di interazione tra farmaci condotti con dose singola in volontari sani e con dosi multiple in pazienti con disturbo bipolare hanno riportato risultati simili. Quando somministrato con topiramato a dosi crescenti di 100, 250 e 400 mg/die, si è osservata una riduzione dell'esposizione sistemica a risperidone (somministrato a dosi comprese tra 1 e 6 mg/die) (16% e 33% dell'AUC allo steady state alle dosi di 250 e 400 mg/die, rispettivamente). Tuttavia, le differenze nell'AUC per la frazione attiva totale tra il trattamento con risperidone da solo e la combinazione con topiramato non erano statisticamente significative. Sono state osservate alterazioni minime nella farmacocinetica della frazione attiva totale (risperidone + 9-idrossirisperidone) e nessuna alterazione per 9-idrossirisperidone. Non sono state osservate variazioni significative nell'esposizione sistemica alla frazione attiva totale di risperidone o topiramato.

Quando topiramato (250-400 mg/die) è stato aggiunto al trattamento in corso con risperidone (1-6 mg/die), sono stati riportati più frequentemente effetti indesiderati rispetto a prima dell'introduzione di topiramato (90% e 54 %, rispettivamente). Gli effetti indesiderati riportati con maggior frequenza dopo l'aggiunta di topiramato al trattamento con risperidone erano: sonnolenza (27% e 12%), parestesia (22% e 0%) e nausea (18% e 9% rispettivamente).

Idroclorotiazide (HCTZ)

Uno studio di interazione tra farmaci condotto in volontari sani ha valutato la farmacocinetica allo steady state di (HCTZ (25 mg ogni 24 h) e topiramato (96 mg ogni 12 h) quando somministrati da soli o in concomitanza. I risultati di questo studio indicano che la C_{max} di topiramato aumentava del 27% e l'AUC del 29% in caso di aggiunta di HCTZ al topiramato. Non è noto il significato clinico di questa variazione. L'aggiunta di HCTZ alla terapia con topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di topiramato. La farmacocinetica di HCTZ allo steady state non è stata significativamente influenzata dalla somministrazione concomitante di topiramato. I risultati clinici di laboratorio hanno indicato riduzioni dei livelli sierici di potassio dopo la somministrazione di topiramato o di HCTZ. Tali riduzioni sono state maggiori quando HCTZ e topiramato erano somministrati in associazione.

Metformina

Uno studio di interazione tra farmaci, condotto in volontari sani, ha valutato il profilo farmacocinetico allo steady state di metformina e topiramato nel plasma quando metformina è stata somministrata da sola e quando metformina e topiramato sono stati somministrati simultaneamente. I risultati di questo studio

hanno indicato che i valori medi di C_{\max} AUC_{0-12h} di metformina sono aumentati del 18% e del 25%, rispettivamente, mentre la CL/F media è diminuita del 20%, quando metformina è stata co-somministrata con topiramato. Topiramato non ha modificato il t_{\max} di metformina. La rilevanza clinica dell'effetto di topiramato sul profilo farmacocinetico di metformina non è chiaro. La clearance plasmatica dopo dose orale di topiramato sembra ridursi quando topiramato viene somministrato con metformina. Non è nota l'entità della variazione della clearance. Il significato clinico dell'effetto della metformina sul profilo farmacocinetico del topiramato non è chiara.

Quando viene aggiunto o interrotto topiramato a pazienti in terapia con metformina è necessario prestare attenzione al monitoraggio di routine per un controllo adeguato della malattia diabetica.

Pioglitazone

Uno studio di interazione tra farmaci condotto in volontari sani ha valutato la farmacocinetica allo steady state di topiramato e pioglitazone quando somministrati da soli e in associazione. È stata osservata una riduzione del 15% nell' $AUC_{\tau,ss}$ di pioglitazone in assenza di alterazione della $C_{\max,ss}$. Questo risultato non è stato statisticamente significativo. Inoltre è stata osservata una riduzione del 13% e del 16% della $C_{\max,ss}$ e dell' $AUC_{\tau,ss}$ rispettivamente, dell'idrossi-metabolita attivo, oltre ad un calo del 60% in entrambi i parametri del cheto-metabolita attivo. Il significato clinico di questi risultati non è noto. Quando il topiramato viene aggiunto alla terapia con pioglitazone o quando pioglitazone viene aggiunto alla terapia con topiramato, è necessario porre particolare attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti per un adeguato controllo della malattia diabetica.

Gliburide

Uno studio di interazione tra farmaci condotto in pazienti con diabete di tipo 2 ha valutato la farmacocinetica allo steady state di gliburide (5 mg/die) da solo e in concomitanza con topiramato (150 mg/die). Durante la somministrazione di topiramato è stata osservata una riduzione del 25% dell' AUC_{24} di gliburide. Inoltre, l'esposizione sistemica dei metaboliti attivi, 4-*trans*-idrossi-gliburide (M1) e 3-*cis*-idrossigliburide (M2), si è ridotta rispettivamente del 13% e del 15%. Il profilo farmacocinetico allo steady state di topiramato non è stato influenzato dalla somministrazione concomitante di gliburide.

Quando topiramato è aggiunto alla terapia con gliburide o quando gliburide è aggiunto alla terapia con topiramato, è necessario porre particolare attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti per un adeguato controllo della malattia diabetica.

Altre forme di interazione

Sostanze che predispongono alla nefrolitiasi

Quando viene usato in concomitanza ad altre sostanze che predispongono alla nefrolitiasi, il topiramato può aumentare il rischio di nefrolitiasi. Durante la terapia con topiramato, devono essere evitate sostanze di questo tipo, poiché possono

determinare una situazione fisiologica che aumenta il rischio di formazione di calcoli renali.

Acido valproico

La somministrazione concomitante di topiramato e acido valproico è stata associata ad iperammoniemia con o senza encefalopatia in pazienti che avevano tollerato entrambi i farmaci assunti singolarmente. Nella maggior parte dei casi, i sintomi e i segni si sono attenuati dopo sospensione di ciascuno dei farmaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Questa reazione avversa non è dovuta ad un'interazione farmacocinetica.

L'ipotermia, definita come un involontario calo della temperatura corporea a $< 35^{\circ}\text{C}$, è stata riportata in associazione all'uso concomitante di topiramato e acido valproico (VPA) sia in associazione con iperammoniemia che in assenza di iperammoniemia. Questo evento avverso nei pazienti che usano contemporaneamente topiramato e valproato può verificarsi dopo l'inizio del trattamento con topiramato o dopo l'aumento della dose giornaliera di topiramato.

Studi aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Sono stati condotti studi clinici per valutare le potenziali interazioni farmacocinetiche tra topiramato ed altri farmaci. Di seguito sono riassunte le variazioni della C_{\max} o dell'AUC conseguenti a tali interazioni. Nella seconda colonna (concentrazione del farmaco concomitante) viene descritto l'effetto sulla concentrazione del farmaco concomitante elencato nella prima colonna dopo l'aggiunta di topiramato. La terza colonna (concentrazione di topiramato) descrive come la co-somministrazione di un farmaco elencato nella prima colonna modifica la concentrazione di topiramato.

Riepilogo dei risultati di studi clinici aggiuntivi sulle interazioni farmacocinetiche

Farmaco concomitante	Concentrazione del farmaco concomitante^a	Concentrazione di topiramato^a
Amitriptilina	↔ aumento del 20% di C_{\max} e AUC del metabolita nortriptilina	NS
Diidroergotamina (Orale e sottocutanea)	↔	↔
Aloperidolo	↔ aumento del 31% di AUC del metabolita ridotto	NS
Propranololo	↔ aumento del 17% di C_{\max} per 4-OH propranololo (TPM 50 mg ogni 12 h)	Aumento del 9% e 16% della C_{\max} , aumento del 9% e 17% di AUC (40 e 80 mg propranololo ogni 12 h rispettivamente)
Sumatriptan (Orale e sottocutaneo)	↔	NS

Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	Riduzione del 25% di AUC di diltiazem e riduzione del 18% in DEA, e ↔ per DEM*	Aumento del 20% di AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	Aumento del 16% di AUC (TPM 50 mg ogni 12 h) ^b	↔
<p>^a i valori % sono le variazioni di C_{max} e di AUC medi in trattamento rispetto alla monoterapia ↔ = Nessun effetto su C_{max} e AUC (variazione ≤ 15%) del composto immutato NS = Non studiato *DEA = desacetildiltiazem, DEM = N-demetildiltiazem ^b L'AUC di flunarizina è aumentata del 14% in soggetti trattati con flunarizina in monoterapia. L'aumento dell'esposizione può essere attribuito all'accumulo durante il raggiungimento dello steady-state.</p>		

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia e ai farmaci antiepilettici in generale

Alle donne che sono in età fertile devono essere forniti consigli medici. La necessità di un trattamento con farmaci antiepilettici deve essere riconsiderata quando una donna sta pianificando una gravidanza. Nelle donne in trattamento per l'epilessia, l'interruzione improvvisa della terapia con farmaci antiepilettici deve essere evitata poiché può portare alla comparsa di attacchi epilettici che possono avere gravi conseguenze per la paziente e il feto.

Quando possibile la monoterapia deve essere preferita poiché la terapia con farmaci antiepilettici multipli può essere associata a un rischio più alto di malformazioni congenite derivanti dall'associazione di antiepilettici rispetto alla monoterapia.

Rischio correlato a topiramato

Il topiramato è risultato teratogeno nei topi, nei ratti e nei conigli (vedere paragrafo 5.3). Nei ratti, il topiramato attraversa la barriera placentare.

Nell'uomo, il topiramato attraversa la placenta e concentrazioni simili sono state riportate nel cordone ombelicale e nel sangue materno.

I dati clinici ottenuti da Registri sulla gravidanza indicano che i bambini esposti a topiramato in monoterapia hanno:

- Un rischio maggiore di malformazioni congenite (in particolare labio/palatoschisi, ipospadia, e anomalie a carico di vari sistemi dell'organismo) in seguito a esposizione durante il primo trimestre di gravidanza. I dati del registro sulla gravidanza NAAED (North American Antiepileptic Drug) dei farmaci antiepilettici hanno mostrato per topiramato

in monoterapia una prevalenza più alta di circa 3 volte delle malformazioni congenite maggiori (4,3%), rispetto a un gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici (1,4%). Inoltre, dati ottenuti da altri studi indicano che, rispetto alla monoterapia c'è un aumentato rischio di effetti teratogeni associato all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione. Il rischio è risultato essere dose dipendente; gli effetti sono stati osservati a tutte le dosi. Nelle donne trattate con topiramato che hanno avuto un figlio con malformazioni congenite, sembra esserci un aumentato rischio di malformazioni nelle gravidanze successive quando esposte a topiramato.

- Una maggiore prevalenza di basso peso alla nascita (<2500 grammi) rispetto al gruppo di riferimento.

Una maggior prevalenza di neonati piccoli per età gestazionale (SGA, (Small for Gestational Age) definito come peso alla nascita al di sotto del 10° percentile corretto per l'età gestazionale, stratificato per sesso). Non è stato possibile determinare le conseguenze a lungo termine dei risultati relativi alla SGA.

Indicazione epilessia:

Alle donne in età fertile è raccomandato di considerare opzioni terapeutiche alternative. Se topiramato è usato in donne in età fertile, è raccomandato l'uso di misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafo 4.5) e la paziente deve essere pienamente informata circa i rischi noti di epilessia non controllata sulla gravidanza e dei rischi potenziali del medicinale sul feto. Se una donna pianifica una gravidanza, si raccomanda una visita preliminare al fine di rivalutare il trattamento e considerare altre opzioni terapeutiche. In caso di somministrazione durante il primo trimestre, deve essere effettuato un attento monitoraggio prenatale.

Indicazione profilassi dell'emicrania:

Topiramato è controindicato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di un metodo contraccettivo altamente efficace (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Allattamento

Gli studi 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. Gli effetti osservati nei neonati allattati al seno/lattanti di madri trattate includono diarrea, sonnolenza, irritabilità e inadeguato aumento di peso. Pertanto 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).

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno rivelato compromissione della fertilità causata da topiramato (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di topiramato sulla fertilità nell'uomo non è stato stabilito.

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

Il topiramato influenza in modo minore o moderato la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Il topiramato agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, capogiri o altri sintomi correlati. Può inoltre causare disturbi visivi e/o vista annebbiata. Queste reazioni avverse possono essere potenzialmente pericolose per i pazienti che guidano veicoli o usano macchinari, soprattutto fino a che non sia stabilita la risposta individuale al principio attivo.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di topiramato è stata valutata dal database di studi clinici costituito da 4.111 pazienti (3.182 trattati con topiramato e 929 con placebo) che hanno partecipato a 20 studi clinici in doppio cieco e 2.847 pazienti arruolati in 34 studi clinici in aperto, rispettivamente, con topiramato come trattamento aggiuntivo per crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie, crisi epilettiche parziali, crisi convulsive associate alla sindrome di Lennox-Gastaut, monoterapia per epilessia di nuova o recente diagnosi o profilassi dell'emicrania. La maggior parte delle reazioni avverse al farmaco erano di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse identificate negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (come indicato da “*”) sono elencate nella Tabella 1 in base alla loro incidenza negli studi clinici. Le frequenze sono state assegnate come di seguito indicato:

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 reazioni avverse più comuni (quelle con un'incidenza di $>5\%$ e superiore a quella osservata per il placebo in almeno 1 indicazione negli studi controllati in doppio cieco con topiramato) comprendono: anoressia, riduzione di appetito, bradifrenia, depressione, disturbo del linguaggio espressivo, insonnia, coordinazione anormale, disturbo dell'attenzione, capogiro, disartria, disgeusia, ipoestesia, letargia, alterazione della memoria, nistagmo, parestesia, sonnolenza, tremore, diplopia, offuscamento della vista, diarrea, nausea, affaticamento, irritabilità e calo ponderale.

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Classificazione sistemica					
organica					

Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite*				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia	Neutropenia*	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			Edema allergico*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, riduzione dell'appetito	Acidosi metabolica, ipokaliemia, aumento dell'appetito, polidipsia	Acidosi ipercloremica, iperammoniemia*, encefalopatia iperammonica*	
Disturbi psichiatrici	Depressione	Bradifrenia, insonnia, disturbi del linguaggio espressivo, ansia, stato confusionale, disorientamento, aggressività, alterazione dell'umore, agitazione, sbalzi di umore, umore depresso, ira, comportamento anormale	Ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, allucinazioni, disturbi psicotici, allucinazioni uditive, allucinazioni visive, apatia, mancanza di conversazione spontanea, disturbi del sonno, instabilità affettiva, diminuzione della libido, irrequietezza, pianto, disfemia, umore euforico, paranoia, perseverazione, attacco di panico, lacrimevolezza (vedi sopra) disturbi nella lettura, insonnia iniziale, appiattimento affettivo, pensiero anormale, perdita di libido,	Mania, disturbi di panico, sentimenti di disperazione*, ipomania	

			indifferenza, insonnia media, distraibilità, risvegli precoci, reazione di panico, umore elevato.		
Patologie del sistema nervoso	Parestesia, sonnolenza, capogiro	Disturbo dell'attenzione, e, compromissio -ne della memoria, amnesia, disturbi cognitivi, compromissio -ne mentale, compromissio -ne delle capacità psicomotorie, convulsioni, coordinazione anomala, tremore, letargia, ipoestesia, nistagmo, disgeusia, disturbo dell'equilibrio , disartria, tremore intenzionale, sedazione	Riduzione dello stato di coscienza, convulsioni da grande male, difetti del campo visivo, crisi convulsive parziali complesse, disturbi della parola, iperattività psicomotoria, sincope, disturbi sensoriali, ipersalivazione, ipersonnia, afasia, eloquio ripetitivo, ipocinesia, discinesia, instabilità posturale, scarsa qualità del sonno, sensazione di bruciore, perdita sensoriale, parosmia, sindrome cerebellare, disestesia, ipogeusia, stupore, goffaggine, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periferica, presincope, distonia, formicolio	Aprassia, disordini del ritmo circadiano del sonno, iperestesia, iposmia, anosmia, tremore essenziale, acinesia, mancata risposta agli stimoli	
Patologie		Vista	Riduzione	Cecità	Glaucoma

dell'occhio		offuscata, diplopia, disturbi visivi	dell'acuità visiva, scotoma, miopia*, sensazione anormale nell'occhio*, secchezza oculare, fotofobia, blefarospasmo, aumento della lacrimazione, fotopsia, midriasi, presbiopia	unilaterale, cecità transitoria, glaucoma, disturbo dell'accomodamento, alterazione della percezione di profondità visiva, scotoma scintillante, edema della palpebra*, cecità notturna, ambliopia	ad angolo chiuso*, maculopatia*, disturbi del movimento oculare*, edema congiuntivale*
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini, tinnito, dolore all'orecchio	Sordità, sordità unilaterale, sordità neurosensoriale, malessere all'orecchio, compromissione dell'udito		
Patologie cardiache			Bradicardia, bradicardia sinusale, palpitazioni		
Patologie vascolari			Ipotensione, ortostatica, ipotensione, rossore, vampate di calore	Fenomeno di Raynaud	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, congestione nasale, rinorrea, tosse*	Dispnea da sforzo, ipersecrezione dai seni paranasali, disfonia		
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea	Vomito, costipazione, dolore addominale superiore, dispepsia, dolore addominale, secchezza delle fauci, malessere allo	Pancreatite, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, dolore addominale inferiore, ipoestesia orale, sanguinamento gengivale,		

		stomaco, parestesia orale, gastrite, malessere addominale	sanguinamento, distensione addominale, malessere epigastrico, tensione addominale, ipersecrezione salivare, dolore alla bocca, alitosi, glossodinia		
Patologie epatobiliari				Epatite, insufficienza epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, eruzione cutanea, prurito	Anidrosi, ipoestesia facciale, orticaria, eritema, prurito generalizzato, rash maculare, decolorazione della pelle, dermatite allergica, gonfiore al viso	Sindrome di Stevens- Johnson* eritema multiforme*, odore della pelle anomalo, edema periorbitale*, orticaria localizzata	Necrolisi epidermica tossica*
Patologie del sistema muscoloscheletri co e del tessuto connettivo		Artralgia, spasmi muscolari, mialgia, mioclonie muscolari, debolezza muscolare, dolore muscolosche- letrico e toracico	Gonfiore articolare*, rigidità muscoloscheletri ca, dolore al fianco, affaticamento muscolare	Disturbi 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			Disfunzione erettile,		

riproduttivo e della mammella			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*, pigrizia, sensazione di freddo alle estremità, sensazione di ubriachezza, sensazione di estremo nervosismo	Edema facciale, calcinosi	
Esami diagnostici	Perdita di peso	Aumento di peso*	Presenza di cristalli nelle urine, anomalità nel test dell'andatura calcagno-punta, riduzione della conta dei globuli bianchi, aumento degli enzimi epatici	Riduzione della concentrazione di bicarbonato nel sangue	
Circostanze sociali			Incapacità di apprendimento		
* identificata come reazione avversa da segnalazioni spontanee post marketing. La frequenza è stata calcolata in base all'incidenza negli studi clinici, o è stata calcolata se l'evento non si è manifestato nel corso di studi clinici.					

Malformazioni congenite e restrizioni della crescita fetale (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza (≥ 2 -volte) sia nei bambini che negli adulti in studi controllati in doppio cieco, comprendono:

- *riduzione di appetito*
- *aumento di appetito*
- *acidosi ipercloremica*
- *ipocaliemia*
- *comportamento anomalo*
- *aggressività*
- *apatia*
- *insonnia iniziale*
- *ideazione suicidaria*
- *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 reazioni avverse 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio da topiramato. I segni e i sintomi comprendevano: convulsioni, sonnolenza, disturbi del linguaggio, visione offuscata, diplopia, compromissione delle capacità mentali, letargia, coordinazione anormale, stupore, ipotensione, dolore addominale, agitazione, capogiri e depressione. Nella maggior parte dei casi le conseguenze cliniche non sono risultate gravi, ma sono stati segnalati casi di decesso per sovradosaggio con farmaci multipli, incluso topiramato.

Il sovradosaggio da topiramato può provocare grave acidosi metabolica (vedere 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 del vomito. È stato dimostrato che, *in vitro*, il carbone attivo assorbe il topiramato. Si deve istituire il trattamento di supporto appropriato e idratare adeguatamente il paziente. L'emodialisi si è dimostrata un metodo efficace per rimuovere il topiramato dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, preparati antiemicranici,

Codice ATC: N03A X11

Il topiramato è classificato come un monosaccaride sulfamato-sostituito. L'esatto meccanismo d'azione con cui topiramato esercita i suoi effetti antiepilettici e di profilassi dell'emicrania non è noto. Studi elettrofisiologici e biochimici sui neuroni in colture 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, suggerendo 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 GABA_A, aumentando la capacità di GABA di indurre un flusso di ioni cloruro nei neuroni, suggerendo un'attività di potenziamento 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, differenziando topiramato dai barbiturici che modulano i recettori per il GABA_A.

Poiché il profilo antiepilettico di topiramato differisce nettamente da quello delle benzodiazepine, topiramato potrebbe modulare un sottotipo di recettore GABA_A, 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), senza avere alcun apparente effetto sull'attività di N-metil-D-aspartato (NMDA) a livello del sottotipo di recettore NMDA. Questi effetti di topiramato erano 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 però molto più debole di quello di acetazolamide, un noto inibitore dell'anidrasi carbonica, e non si ritiene sia una componente principale dell'attività antiepilettica di topiramato.

Negli studi condotti sugli animali, topiramato dimostra di possedere un'attività anticonvulsivante nei test dell'elettroshock massimale (MES, Maximal Electroshock Seizure - MES) effettuati nel ratto e nel topo ed è efficace nei modelli di epilessia dei roditori, che comprendono crisi toniche e di assenza nel ratto spontaneamente epilettico (SER, Spontaneous Epileptic Rat) e crisi tonico-cloniche indotte nei ratti mediante "kindling" dell'amigdala o ischemia globale. Topiramato

è solo debolmente efficace nel blocco delle crisi tonico-cloniche indotte dall'antagonista del recettore per il GABA_A, pentilentetrazolo.

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

Assenze epilettiche

Sono stati effettuati due studi di piccole dimensioni a braccio singolo in bambini di età compresa tra 4 e 11 anni (CAPSS-326 e TOPAMAT-ABS-001). Uno studio includeva 5 bambini e l'altro includeva 12 bambini prima che venisse interrotto anticipatamente per la mancanza di risposta terapeutica. Le dosi utilizzate in questi studi erano fino a 12 mg/kg circa nello studio TOPAMAT-ABS-001 e fino ad un massimo della dose minore di 9 mg/kg/die o 400 mg/die nello studio CAPSS-326. Questi studi non forniscono un'evidenza sufficiente per raggiungere una conclusione relativamente all'efficacia o alla sicurezza nella popolazione pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Il topiramato non è un potente induttore degli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci, può essere somministrato indipendentemente dai pasti, ed il monitoraggio di routine delle concentrazioni plasmatiche di topiramato non è necessario. Negli studi clinici effettuati non è stata dimostrata alcuna relazione consistente tra le concentrazioni plasmatiche e l'efficacia o gli effetti indesiderati.

Assorbimento

Il topiramato viene ben assorbito e rapidamente. Dopo la somministrazione orale di 100 mg di topiramato in soggetti sani, la concentrazione plasmatica massima media (C_{max}) di 1,5 µg/ml è stata raggiunta entro 2-3 ore (T_{max}).

Sulla base del recupero di radioattività dalle urine, l'assorbimento medio di una dose orale di 100 mg di topiramato marcato con ¹⁴C è risultata almeno dell'81%. Il cibo non ha effetti clinicamente significativi sulla biodisponibilità di topiramato.

Distribuzione

In genere, il 13-17% di topiramato si lega alle proteine plasmatiche. È stata osservata una ridotta capacità di legame per topiramato con gli eritrociti che è saturabile a concentrazioni plasmatiche superiori a 4 µg/ml. Il volume di

distribuzione varia in modo inversamente proporzionale alla dose. Il volume medio apparente di distribuzione è stato valutato tra 0,80 e 0,55 l/kg per un intervallo di singola dose da 100 a 1.200 mg. E' stato riscontrato un effetto del sesso nel volume di distribuzione, con i valori nelle femmine pari a circa il 50% di quelli nei maschi. Questo è stato attribuito alla più alta percentuale di grasso corporeo nelle femmine, senza conseguenze cliniche.

Biotrasformazione

Il topiramato viene scarsamente metabolizzato (~20%) nei volontari sani. Viene metabolizzato fino al 50% nei pazienti che ricevono terapia concomitante con farmaci antiepilettici, noti come induttori degli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci. Sono stati isolati sei metaboliti, formati per idrossilazione, idrolisi e glucuronidazione, caratterizzati e identificati nel plasma, nelle urine e nelle feci umane. Ciascun metabolita rappresenta meno del 3% della radioattività totale escreta dopo la somministrazione di topiramato marcato con ^{14}C . Due metaboliti, che hanno mantenuto gran 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 del topiramato immodificato e dei suoi metaboliti è renale (almeno 81% della dose). Circa il 66% di una dose di topiramato marcato con ^{14}C viene escreto immodificato nelle urine entro quattro giorni. Dopo somministrazione di topiramato 50 mg e 100 mg 2 volte al giorno, la clearance renale media è risultata di circa 18 ml/min e 17 ml/min, rispettivamente. È stato riscontrato un riassorbimento di topiramato a livello dei tubuli renali. Questo è stato confermato da studi condotti nei ratti in cui il topiramato è stato somministrato contemporaneamente a probenecid, ed è stato osservato un aumento significativo della clearance renale di topiramato. Complessivamente, la clearance plasmatica è di circa 20-30 ml/min nell'uomo, dopo la somministrazione orale.

Linearità/Non linearità

Le concentrazioni plasmatiche di topiramato sono soggette a variazioni interindividuali modeste pertanto la sua farmacocinetica è prevedibile. Nei volontari sani, la farmacocinetica del topiramato è lineare, con clearance plasmatica costante, mentre l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) aumenta proporzionalmente alla dose, nell'intervallo posologico di una singola dose compreso tra 100 e 400 mg. In pazienti con funzionalità renale normale il raggiungimento dello stato di equilibrio delle concentrazioni plasmatiche può richiedere da 4 a 8 giorni. La C_{\max} media, dopo la somministrazione orale di dosi multiple, due volte al giorno, di 100 mg a soggetti sani è risultata di 6,76 µg/ml. Dopo la somministrazione di dosi multiple di 50 mg e 100 mg di topiramato due volte al giorno, l'emivita di eliminazione plasmatica media è risultata di circa 21 ore.

Uso con altri antiepilettici

La somministrazione concomitante di dosi multiple di topiramato, da 100 a 400 mg due volte al giorno, con fenitoina o carbamazepina mostra aumenti proporzionali alla dose delle concentrazioni plasmatiche di topiramato.

Danno renale

La clearance plasmatica e renale di topiramato sono diminuite nei pazienti con funzionalità renale moderatamente o gravemente compromessa (CL_{CR} , clearance della creatinina ≤ 70 ml/min). Di conseguenza, per una determinata dose, si prevedono concentrazioni plasmatiche di topiramato allo steady state più elevate nei pazienti con funzionalità renale compromessa rispetto a quelli con funzionalità renale normale. Inoltre, i pazienti con compromissione renale richiedono un tempo più lungo per raggiungere lo steady state a ciascuna dose. Nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, si raccomanda l'impiego di metà della consueta dose iniziale e di mantenimento.

Topiramato è efficacemente rimosso dal plasma mediante emodialisi. Un periodo prolungato di emodialisi potrebbe causare la riduzione della concentrazione di topiramato sotto i livelli necessari per mantenere un effetto anticonvulsivante. Per evitare le riduzioni rapide nella concentrazione plasmatica di topiramato durante l'emodialisi, può essere richiesta una dose supplementare di topiramato. La titolazione effettiva deve considerare 1) la durata del periodo di dialisi, 2) la velocità di clearance del sistema di dialisi utilizzato, 3) l'effettiva clearance renale di topiramato nel paziente dializzato.

Compromissione epatica

La clearance plasmatica di topiramato si è ridotta di una media del 26% nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave. Topiramato deve essere perciò somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica.

Popolazione anziana

La clearance plasmatica di topiramato è invariata nei soggetti anziani in assenza di patologia renale di fondo.

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

Analogamente agli adulti che ricevono una terapia aggiuntiva, la farmacocinetica del topiramato è lineare anche nei bambini, con una clearance indipendente dalla dose e concentrazioni plasmatiche allo steady state che aumentano proporzionalmente alla dose. I bambini possiedono tuttavia una clearance più elevata e una più breve emivita di eliminazione. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di topiramato, a parità di dosaggio somministrato (mg/kg), possono essere inferiori nei bambini, rispetto agli adulti. Come negli adulti, i farmaci antiepilettici induttori degli enzimi epatici diminuiscono le concentrazioni plasmatiche allo steady state.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi preclinici, il topiramato ha dimostrato di avere effetti teratogeni nelle specie studiate (topi, ratti e conigli). Nei topi, i pesi fetali e l'ossificazione scheletrica erano ridotti a dosi di 500 mg/kg/die in concomitanza con la tossicità materna. I numeri complessivi di malformazioni fetali nei topi sono aumentati 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 dei pesi del feto e/o dell'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 (aumentata 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 risultati simili a quelli osservati con gli inibitori dell'anidrasi carbonica, che non sono stati associati a malformazioni nell'uomo. Effetti sulla crescita sono stati inoltre indicati da pesi più bassi 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 ed all'adolescenza, si è tradotta in tossicità simili a quelle negli animali adulti (ridotto consumo di cibo con diminuzione dell'aumento ponderale, ipertrofia epatocellulare centrolobulare). Non sono emersi effetti rilevanti sulla crescita delle ossa lunghe (tibia), né sulla densità minerale ossea (femore), sullo sviluppo pre-vezamento 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* ed *in vivo*, topiramato non ha mostrato alcun potenziale genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

- Lattosio monoidrato
- Amido pregelatinizzato (cioè, amido di patata)
- Cellulosa microcristallina
- Croscarmellosa sodica

- Magnesio stearato

Rivestimento:

25 mg: Ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 6000

50 mg: Opadry giallo 03F52057 (Ipromellosa, macrogol 6000, titanio diossido E 171, ferro ossido giallo E172)

100 mg: Opadry giallo 03F52056 (Ipromellosa, macrogol 6000, titanio diossido E 171, ferro ossido giallo E 172)

200 mg: Opadry rosa 03F54045 (Ipromellosa, macrogol 6000, titanio diossido E 171, ferro ossido 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 a 25°C. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Topiramato Accord Healthcare è disponibile in blister alluminio/alluminio in confezioni da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 120 e 200 compresse rivestite con film o in flaconcini in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene bianco opaco, con sigillo di inviolabilità, fornito in scatole di cartone in confezioni da 14, 30, 60, 100 e 200 compresse rivestite con film. In ciascun contenitore è incluso un gel di silice come essiccante che non deve essere ingerito.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House,

319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

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

25 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143013

25 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143025

25 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143037

25 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143049

25 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143052

25 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143063

25 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143076

25 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143088

25 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143090

25 mg compresse rivestite con film, 120 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143102

25 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143114

25 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143126

25 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143138

25 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143140

25 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143153

25 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143165

50 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143177

50 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143189

50 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143191

50 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143203

50 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143215

50 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143227

50 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143239

50 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143241

50 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143254

50 mg compresse rivestite con film, 120 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143266

50 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143278

50 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143280

50 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143292

50 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143304

50 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143316

50 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143328

100 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143330

100 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143342

100 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143355

100 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143367

100 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143379

100 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143381

100 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143393

100 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143405

100 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143417

100 mg compresse rivestite con film, 120 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143429

100 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143431

100 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143443

100 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143456

100 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143468

100 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143470

100 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143482

200 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143494

200 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143506

200 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143518

200 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143520

200 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143532

200 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143544

200 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143557

200 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143569

200 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143571

200 mg compresse rivestite con film, 120 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143583

200 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in blister AL/AL – AIC nr. 041143595

200 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143607

200 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143619

200 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143621

200 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143633

200 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in flacone HDPE – AIC nr. 041143645

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Novembre 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco