

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topiramato Tecnimede 25 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di topiramato.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 28,93 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse da 25 mg sono bianche, rotonde e convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Monoterapia negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria, e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie.

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

Topiramato è indicato negli adulti per la profilassi dell'emicrania dopo attenta valutazione delle possibili alternative terapeutiche. Topiramato non è destinato al trattamento acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generale

Si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose bassa, seguita da aumenti graduali fino alla dose efficace.

Dose e velocità del suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica.

Topiramato Tecnimede è disponibile in compresse rivestite con film. Si raccomanda di non spezzare le compresse rivestite con film.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di topiramato per ottimizzare la terapia con Topiramato Tecnimede.

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 Tecnimede come terapia aggiuntiva può richiedere un aggiustamento della dose di Topiramato Tecnimede.

Topiramato Tecnimede può essere assunto indipendentemente dai pasti.

In pazienti con o senza una storia di crisi epilettiche o di epilessia, i farmaci antiepilettici, incluso topiramato, devono essere sospesi gradualmente per minimizzare il rischio di crisi epilettiche o di un'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 topiramato a dosi fino a 100 mg/die per la profilassi dell'emicrania. Negli studi clinici pediatrici, topiramato è stato sospeso gradualmente in un periodo di 2-8 settimane.

Epilessia: monoterapia

Generale

Quando viene sospeso l'uso concomitante di farmaci antiepilettici (AED) per raggiungere la monoterapia con topiramato, occorre prendere in considerazione i potenziali effetti sul controllo delle crisi. A meno che per motivi di sicurezza non occorra sospendere improvvisamente la somministrazione dell'AED concomitante, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose di circa un terzo ogni 2 settimane.

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

Adulti

La dose e il suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Si deve iniziare con 25 mg, da somministrare alla sera, per 1 settimana. La dose deve essere, quindi, aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 25 o 50 mg/die, diviso in due somministrazioni. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli, o più distanziati nel tempo.

La dose iniziale raccomandata per la monoterapia con topiramato negli adulti è compresa tra 100 e 200 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni. La dose giornaliera massima raccomandata è di 500 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni. Alcuni pazienti con forme refrattarie di epilessia hanno tollerato la monoterapia con topiramato a dosi giornaliere di 1.000 mg. Queste raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti adulti, anziani compresi, purché non presentino malattie renali.

Popolazione pediatrica (bambini di età superiore ai 6 anni)

La dose e la velocità del suo aumento graduale nei bambini devono essere stabilite in base alla risposta clinica. Il trattamento dei bambini di età superiore ai 6 anni deve iniziare con 0,5-1 mg/kg da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose deve essere quindi aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 0,5-1 mg/kg/die, diviso in due somministrazioni. Se il bambino non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli o più distanziati nel tempo.

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

Epilessia: terapia aggiuntiva (crisi epilettiche di origine parziale, con o senza generalizzazione secondaria, crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, o crisi associate alla sindrome di Lennox- Gastaut)

Adulti

La terapia deve iniziare con 25 - 50 mg, da somministrare alla sera, per una settimana. È stato riportato l'utilizzo di dosi iniziali più basse, ma non è stato studiato sistematicamente. Successivamente, la dose deve essere aumentata di 25 - 50 mg/die a intervalli settimanali o bisettimanali e suddivisa in due somministrazioni. Alcuni pazienti possono raggiungere l'efficacia terapeutica con un'unica somministrazione giornaliera.

Negli studi clinici condotti in terapia aggiuntiva, 200 mg era la dose efficace più bassa. La dose giornaliera abituale è compresa fra 200 e 400 mg, suddivisa in due somministrazioni.

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

Popolazione pediatrica (bambini dai 2 anni di età)

La dose giornaliera totale raccomandata di Topiramato Tecnimede (topiramato) come terapia aggiuntiva varia da 5 a 9 mg/kg/die, divisa in 2 somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg (o meno, sulla base di un intervallo di 1-3 mg/kg/die), da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose deve, quindi, essere aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 1 - 3 mg/kg/die (divisi in due somministrazioni), per raggiungere la risposta clinica ottimale.

Sono state valutate dosi 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 di 100 mg/die, suddivisa in due somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg, da somministrare alla sera, per 1 settimana. La dose deve essere, quindi, aumentata con incrementi di 25 mg/die, ad intervalli settimanali. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con intervalli fra gli aggiustamenti della dose più distanziati nel tempo.

Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da una dose totale giornaliera di 50 mg/die. I 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 per un'aumentata incidenza degli effetti indesiderati.

Pazienti pediatrici

Topiramato TECNIMEDE (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 in popolazioni speciali di pazienti

Insufficienza renale

In pazienti con funzione renale compromessa ($CL_{CR} \leq 60$ mL/min) topiramato deve essere somministrato con cautela poiché la clearance plasmatica e quella renale di topiramato sono ridotte. I soggetti con compromissione renale nota possono richiedere un tempo superiore per raggiungere lo steady state a ciascuna dose.

In pazienti con insufficienza renale terminale, poiché topiramato è rimosso dal plasma mediante emodialisi, nei giorni in cui si esegue l'emodialisi deve essere somministrata una dose supplementare di Topiramato pari a circa la metà della dose giornaliera. La dose supplementare deve essere somministrata in frazioni separate all'inizio e al termine della procedura di emodialisi. La dose supplementare può variare in base alle caratteristiche dell'apparecchiatura usata per la dialisi.

Insufficienza epatica

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

Anziani

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

4.3 Controindicazioni

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

Per la profilassi dell'emicrania in gravidanza e nelle donne in età fertile che non facciano uso di efficaci metodi contraccettivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Come con altri farmaci 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 un'idratazione adeguata. L'idratazione può ridurre il rischio di nefrolitiasi (vedere di seguito). Un'idratazione adeguata prima e durante lo svolgimento di attività, come l'esercizio fisico o l'esposizione a temperature elevate, può ridurre il rischio di reazioni avverse correlate al calore (vedere paragrafo 4.8).

Oligoidrosi

E' stata riportata oligoidrosi (diminuzione della sudorazione) in associazione all'uso di topiramato. Una diminuzione della sudorazione ed un aumento della temperatura corporea possono manifestarsi soprattutto nei bambini piccoli quando esposti a temperature ambientali elevate.

Disturbi dell'umore/Depressione

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

Suicidio/Ideazione suicidaria

Nei pazienti trattati con antiepilettici in numerose indicazioni sono stati segnalati ideazione suicidaria e comportamento suicida. Una metanalisi di studi clinici randomizzati, controllati con placebo su farmaci 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 a disposizione non escludono la possibilità di un aumentato rischio per topiramato.

In studi clinici in doppio cieco, gli eventi correlati al suicidio (SREs: *Suicide Related Events*: 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 3 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 informati di richiedere assistenza medica nel caso in cui si manifestino segni di ideazione suicidaria o di comportamento suicida.

Nefrolitiasi

Alcuni pazienti, specialmente quelli con predisposizione alla nefrolitiasi, possono essere esposti a un più alto rischio 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 calcoli renali pregressi o un'anamnesi familiare per nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di questi fattori di rischio permette però di predire in modo attendibile la formazione di calcoli durante la terapia con topiramato. Inoltre, i pazienti che assumono altri farmaci associati a nefrolitiasi possono essere esposti a un più alto rischio.

Ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, topiramato deve essere somministrato con cautela, dato che 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 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 oftalmiche 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, il glaucoma secondario ad angolo chiuso, associato all'uso di topiramato, è stato riportato sia negli adulti sia nei bambini. Il trattamento comprende la sospensione di topiramato il più rapidamente possibile, secondo il giudizio del medico curante e l'adozione di misure adeguate per ridurre la pressione intraoculare. In genere, con queste misure la pressione intraoculare si riduce.

Un'elevata pressione intraoculare, di qualunque eziologia, se non trattata può comportare gravi conseguenze, compresa la perdita permanente della vista.

E' necessario stabilire se pazienti con disturbi dell'occhio in anamnesi debbano essere trattati con topiramato.

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 di bicarbonato sierico è dovuta all'effetto inibitorio di topiramato sull'anidasi carbonica renale. In genere, la diminuzione di bicarbonato avviene nelle prime fasi del trattamento, sebbene possa verificarsi in qualunque momento della terapia. Tale diminuzione è generalmente di grado da lieve a moderato (mediamente 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. Alcune condizioni o terapie che predispongono all'acidosi (quali patologie renali, gravi disturbi respiratori, *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 dei calcoli renali e può potenzialmente portare ad osteopenia.

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

Con la somministrazione di topiramato si raccomanda un'appropriata valutazione che includa la determinazione dei livelli di bicarbonato sierico, in funzione delle condizioni di base. Se compaiono segni o sintomi (ad esempio respiro profondo di Kussmaul, dispnea, anoressia, nausea, vomito, eccessiva stanchezza, tachicardia o aritmia) indicativi di acidosi metabolica, si raccomanda la misurazione del bicarbonato sierico.

In caso di sviluppo e persistenza dell'acidosi metabolica, bisogna considerare l'opportunità di ridurre la dose o di interrompere il trattamento con topiramato (adottando una riduzione graduale).

Topiramato deve essere usato con cautela in pazienti con condizioni o trattamenti che costituiscano 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 a una causa sottostante all'epilessia o al trattamento con antiepilettici. In letteratura sono stati riportati casi di compromissione della funzione cognitiva in adulti in trattamento con topiramato, che hanno richiesto la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. Tuttavia, gli studi sugli esiti cognitivi in bambini in trattamento con topiramato sono insufficienti ed il suo effetto a tale riguardo deve essere ancora chiarito.

Integrazione nutrizionale

Alcuni pazienti potrebbero subire perdita di peso durante il trattamento con topiramato. Si raccomanda di monitorare i pazienti in trattamento con topiramato per la perdita di peso. Se il paziente presenta un calo ponderale durante il trattamento con topiramato, può essere presa in considerazione la somministrazione di un integratore dietetico o un aumento dell'apporto di alimenti.

Intolleranza al lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di Topiramato sugli 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*, con l'eccezione di sporadici pazienti nei quali l'aggiunta di Topiramato a fenitoina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina. Questo è probabilmente da attribuirsi all'inibizione di un'isoforma polimorfa di un enzima specifico (CYP2C19). Di conseguenza, ogni paziente in trattamento con fenitoina che mostra segni o sintomi clinici di tossicità, deve essere sottoposto al monitoraggio dei livelli di fenitoina.

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

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

Effetti di altri farmaci antiepilettici su Topiramato

Fenitoina e carbamazepina riducono la concentrazione plasmatica di topiramato. L'aggiunta o l'eliminazione di fenitoina o carbamazepina alla terapia con Topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di quest'ultimo. Questo deve essere fatto aumentando gradualmente la dose fino all'effetto clinico. L'aggiunta o l'eliminazione di 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	↔	↓
Acido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenorbitale	↔	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 = (*antiepileptic drug*) farmaci antiepilettici

Altre interazioni farmacologiche

Digossina

In uno studio a dose singola, l'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica di digossina si è ridotta del 12% per la contemporanea somministrazione di Topiramato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata stabilita. Quando Topiramato è aggiunto o tolto a pazienti in terapia con digossina, si deve fare particolare attenzione al monitoraggio routinario della digossina sierica.

Farmaci depressivi dell'SNC

La somministrazione concomitante di Topiramato e alcol o altri farmaci depressivi dell'SNC non è stata valutata in studi clinici. Si raccomanda di non assumere Topiramato in concomitanza con alcol o con altri farmaci depressivi dell'SNC.

*Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)*

In caso di co-somministrazione di topiramato ed 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 ng (EE), Topiramato, somministrato a dosi comprese fra 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* (rispettivamente 18%, 21% e 30%), quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti epilettiche in trattamento con acido valproico. In entrambi gli studi, Topiramato (50-200 mg/*die* in volontarie sane e 200-800 mg/*die* in pazienti con epilessia) non ha inciso significativamente sull'esposizione a NET. Benché vi fosse una riduzione dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 200 e 800 mg/*die* (in pazienti con epilessia), non è stata osservata alcuna variazione significativa dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 50 e 200 mg/*die* (in volontarie sane). Non è nota la rilevanza clinica delle variazioni riscontrate. Nelle pazienti che assumono 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 a base di estrogeni deve essere chiesto 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) in corso di 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) a seguito 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 fra 1 e 6 mg/die) (16% e 33% dell'AUC allo *steady state*, rispettivamente alle dosi di 250 e 400 mg/die). 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 a 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 eventi avversi rispetto a prima dell'introduzione di topiramato (rispettivamente 90% e 54%). Gli eventi avversi riportati con maggiore 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 idroclorotiazide (25 mg ogni 24h) e di topiramato (96 mg ogni 12h), 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 a 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 allo *steady-state* di HCTZ 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 di topiramato nel plasma, quando metformina è stata assunta da sola o in contemporanea a topiramato. I risultati di questo studio hanno indicato che i valori medi di C_{max} e AUC_{0-12h} di metformina sono aumentati 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. La significatività clinica dell'effetto di topiramato sul profilo farmacocinetico di metformina non è chiara. La *clearance* plasmatica dopo dose orale di topiramato pare ridursi quando somministrato con metformina. Non si conosce l'entità della variazione della *clearance*. La significatività clinica dell'effetto di metformina sul profilo farmacocinetico di topiramato non è chiara.

Quando Topiramato viene aggiunto o tolto a pazienti in trattamento con metformina, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario per il controllo adeguato dello stato 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 singolarmente e associati. In assenza di alterazioni di $C_{max,ss}$, è stata osservata una riduzione del 15% nell' $AUC_{\tau,ss}$ di pioglitazone. Questo risultato non era statisticamente significativo. Inoltre, è stata osservata una riduzione del 13% della $C_{max,ss}$ e del 16% dell' $AUC_{\tau,ss}$ rispettivamente dell'idrossi-metabolita attivo, oltre a un calo del 60% in entrambi i parametri del cheto-metabolita attivo. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati.

Quando Topiramato viene aggiunto al trattamento con pioglitazone, o quando pioglitazone è aggiunto alla terapia con Topiramato, è opportuno porre molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti, per un adeguato controllo dello stato 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 sola e contemporaneamente a 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 cosomministrazione di gliburide.

Quando topiramato è aggiunto alla terapia con gliburide, o quando gliburide è aggiunta alla terapia con topiramato, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti, per un adeguato controllo dello stato della malattia diabetica.

Altre forme di interazione

Sostanze che predispongono alla nefrolitiasi

Topiramato, quando usato insieme ad altre sostanze che predispongono alla nefrolitiasi, può aumentare il rischio di nefrolitiasi. Con l'impiego di Topiramato, devono essere evitate sostanze di questo tipo, poiché possono determinare un ambiente fisiologico che aumenta il rischio di formazione di calcoli renali.

Acido valproico

La somministrazione concomitante di topiramato e acido valproico è stata associata a iperammoniemia con o senza encefalopatia in pazienti che avevano tollerato entrambi i farmaci assunti singolarmente. Nella maggior parte dei casi, i segni e i sintomi si sono attenuati dopo la sospensione di ciascuno dei due farmaci. Questa reazione avversa non è dovuta ad un'interazione farmacocinetica. Non è stata stabilita un'associazione tra iperammoniemia e topiramato in monoterapia o in cosomministrazione con altri antiepilettici.

Studi aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Sono stati condotti studi clinici per valutare le possibili interazioni del profilo farmacocinetico fra topiramato e altri farmaci. Di seguito sono riassunte le variazioni di C_{max} o AUC conseguenti a tali interazioni. La seconda colonna (concentrazioni del farmaco concomitante) descrive ciò che accade alla concentrazione del farmaco concomitante elencato nella prima colonna, dopo l'aggiunta di topiramato. La terza colonna (concentrazione di topiramato) descrive il modo in cui la cosomministrazione di un farmaco elencato nella prima colonna modifica la concentrazione di topiramato.

Sintesi dei risultati da studi clinici aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Farmaco concomitante	Concentrazione del farmaco concomitante_a	Concentrazione di topiramato_a
-----------------------------	--	---

<i>Amitriptilina</i>	↔ 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 12h)	aumento del 9% e del 16% di C _{max} , aumento del 9% e del 17% di AUC (propranololo 40 ed 80 mg ogni 12h rispettivamente)
Sumatriptan (orale e sottocutaneo)	↔	NS
Pizotifene	↔	↔
Diltiazem	diminuzione del 25% di AUC di diltiazem e riduzione del 18% di DEA, e ↔ per DEM*	aumento del 20% di AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	aumento del 16% di AUC (TPM 50 mg ogni 12h)	↔

^a i valori % sono le variazioni di C_{max} o AUC medi in trattamento, rispetto alla monoterapia

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

NS = Non studiato

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

^b Aumento del 14% di AUC di flunarizina in soggetti in terapia con sola flunarizina.

L'aumento dell'esposizione può essere attribuita all'accumulo durante il raggiungimento dello *steady state*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati provenienti dal registro sulla gravidanza del Regno Unito e dal registro gravidanza e farmaci antiepilettici del Nord America (NAAED) indicano che i bambini esposti alla monoterapia con topiramato durante il primo trimestre di gravidanza hanno un aumentato rischio di malformazioni congenite (ad esempio, difetti craniofacciali come labbro leporino/palatoschisi, ipospadia, e anomalie che coinvolgono vari apparati). I dati del Registro NAAED sulla gravidanza per il Topiramato in monoterapia hanno mostrato un'incidenza circa 3 volte più alta di malformazioni congenite maggiori, rispetto al gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici. Inoltre, c'è stata una maggiore prevalenza di nati sottopeso (< 2500 grammi) a seguito di trattamento con Topiramato rispetto al gruppo di riferimento.

Inoltre, i dati ottenuti da questi registri e altri studi suggeriscono che, rispetto alla monoterapia, ci può essere un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione.

Alle donne in età fertile è raccomandato di adottare adeguate misure contraccettive.

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 Epilessia

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

Indicazione Profilassi dell'Emicrania

Topiramato è controindicato in gravidanza, e nelle donne in età fertile che non facciano uso di un efficace metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.3 e 4.5 Interazioni con i contraccettivi orali).

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

Topiramato agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, capogiri o altri sintomi analoghi. Può inoltre causare disturbi visivi e/o vista offuscata. 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 farmaco.

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di topiramato è stata valutata dal *database* di studi clinici, costituito da 4.111 pazienti (3.182 in terapia con topiramato e 929 con placebo) che hanno preso parte a 20 studi in doppio cieco e 2.847 pazienti arruolati in 34 studi in aperto, rispettivamente con topiramato come trattamento aggiuntivo 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) erano di grado da lieve a moderato. Le ADR identificate negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (indicate da un “*”), 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 da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Non nota impossibile stabilire la frequenza dai 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 espressivo, insonnia, coordinazione anomala, disturbo dell'attenzione, capogiro, disartria, disgeusia, ipoestesia, letargia, compromissione della memoria, nistagmo, parestesia, sonnolenza, tremore, diplopia, vista offuscata, diarrea, nausea, affaticamento, irritabilità e calo ponderale.

Pazienti pediatrici

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

- Eosinofilia,
- Iperattività psicomotoria,
- Vertigini,
- Vomito,
- Ipertermia,
- Piressia,
- Difficoltà di apprendimento.

Tabella 1: Topiramato: reazioni avverse da farmaco

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Esami diagnostici	Calo ponderale	Aumento ponderale*	Presenza di cristalli nelle urine, test dell'andatura a tandem anormale, riduzione della conta leucocitaria	Riduzione della concentrazione di bicarbonato nel sangue	
Patologie cardiache			Bradicardia, bradicardia sinusale, palpitazioni		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia eosinofilia,	Neutropenia*	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia, sonnolenza, capogiro	Disturbo dell'attenzione, compromission e della memoria, amnesia, disturbi cognitivi, compromission e mentale,	Riduzione dello stato di coscienza, convulsioni da grande male, difetti del campo visivo, crisi parziali complesse, disturbi	Aprassia, disordini del ritmo circadiano del sonno, iperestesia, iposmia, anosmia, tremore essenziale,	

capacità psicomotorie compromesse, convulsioni, coordinazione anomala, tremore, letargia, ipoestesia, nistagmo, disgeusia, disturbi dell'equilibrio, disartria, tremore intenzionale, sedazione,	dell'eloquio, iperattività psicomotoria, sincope, disturbi sensoriali, ipersalivazione, ipersomnia, afasia, eloquio ripetitivo, ipocinesia, discinesia, instabilità posturale, scarsa qualità del sonno, sensazione di bruciore, perdita sensoriale, parosmia, sindrome cerebellare, disestesia, ipogeuia, stupore, goffaggine, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periferica, presincope, distonia, formicolio	acinesia, mancata risposta agli stimoli
--	---	--

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'accomoda
zione,
alterazione
della
percezione
di profondità
visiva, scotoma
scintillante,
edema
della
palpebra*,
cecità notturna,
ambliopia

Glaucoma
ad angolo
chiuso*,
maculopatia
*,
disturbo del
movimento
oculare*

Patologie

Vertigini,

Sordità, sordità

dell'orecchio e del labirinto		tinnito, dolore auricolare,	unilaterale, sordità neurosensoriale, malessere all'orecchio, compromissione dell'udito	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, congestione nasale, rinorrea	Dispnea da sforzo, ipersecrezione dei seni paranasali, disfonia	
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea	Vomito, costipazione, 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, dolorabilità addominale, ipersecrezione salivare, dolore alla bocca, alitosi, glossodinia	
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 della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, rash, prurito	Anidrosi, ipoestesia facciale, orticaria, eritema, prurito generalizzato, rash maculare, decolorazione	Sindrome di Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, odore della pelle anomalo, edema Necrolisi Epidermica tossica*

			della pelle, dermatite allergica, gonfiore al viso	periorbitale,* orticaria localizzata
Patologie del sistema muscoloscheletr o e del tessuto connettivo		Artralgia, spasmi muscolari, mialgia, mioclonie muscolari, debolezza muscolare, dolore muscoloschelet rico toracico	Gonfiore articolare*, rigidità muscoloscheletr ica, dolore al fianco, affaticamento muscolare	Fastidio agli arti*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, riduzione dell'appetito	Acidosi metabolica, ipocaliemia, aumento dell'appetito, polidipsia	Acidosi iperclorémica
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite*			
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica, ipotensione, rossore, vampate di calore	Fenomeno di Raynaud
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Piressia, astenia, irritabilità, disturbi dell'andatura, sensazione anormale, malessere	Ipertermia, sete, malessere similinfluenzale *, pigrizia, sensazione di freddo alle estremità, sensazione di ubriachezza, sensazione di estremo nervosismo	Edema facciale, calcinosi
Circostanze sociali			Difficoltà di apprendimento	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Edema allergico*, edema

congiunti
vale*

Patologie
dell'apparato
riproduttivo e
della mammella

Disfunzione
erettile,
disfunzione
sessuale

Disturbi
psichiatrici

Depressione

Bradifrenia,
insonnia,
disturbi del
linguaggio
espressivo,
ansia, stato
confusionale,
disorientament
o, aggressività,
alterazioni
dell'umore,
agitazione,
sbalzi d'umore,
umore
depresso, ira,
comportamento
anormale

Ideazione
suicidaria,
tentativo di
suicidio,
allucinazioni,
disturbi
psicotici,
allucinazioni
uditiv
e,
allucinazioni
visive, apatia,
mancanza di
conversazione
spontanea,
disturbo del
sonno,
instabilità
affettiva,
diminuzione
della libido,
incapacità a
stare fermi,
pianto, disfemia,
umore euforico,
paranoia,
perseverazione,
attacchi di
panico,
lacrimevolezza,
disturbi nella
lettura, insonnia
iniziale,
insensibilità
affettiva,
pensiero
anormale,
perdita della
libido,
indifferenza,
insonnia
intermedia,
distrabilità,
risveglio
mattutino
precoce,
reazione di
panico, umore

Mania,
anorgasmia,
disturbo di
panico,
disturbo
nell'eccitament
o
sessuale,
sentimento di
disperazione*,
orgasmo
anormale,
ipomania,
diminuzione
dell'orgasmo

elevato

* identificata come ADR da segnalazioni spontanee post-marketing. La frequenza è stata calcolata in base ai dati degli studi clinici.

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, deficit delle capacità mentali, letargia, coordinazione anomala, stupore, ipotensione, dolore addominale, agitazione, capogiro e depressione. Nella maggior parte dei casi, le conseguenze cliniche non sono state gravi, ma sono stati riportati casi di decesso a seguito di sovradosaggio con farmaci multipli, incluso topiramato.

Il sovradosaggio di topiramato può provocare acidosi metabolica grave (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 topiramato. Si deve istituire un trattamento di supporto appropriato 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: 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 antiepilettici e di profilassi dell'emicrania è sconosciuto. 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.

Dal momento che 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-Daspartato (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 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 dimostra 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 di assenza nel ratto spontaneamente epilettico (*spontaneous epileptic rat* - SER) 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.

Crisi di assenza

I risultati di due studi (CAPSS-326 e TOPMAT-ABS-001) sulle assenze hanno dimostrato che il trattamento con topiramato non riduce la frequenza delle crisi di assenza.

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.

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

Assorbimento

Topiramato è assorbito bene e rapidamente. Dopo la somministrazione orale di 100 mg di topiramato in soggetti sani, è stata raggiunta la 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 ¹⁴C è stata almeno dell'81%. Il cibo non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla biodisponibilità di topiramato.

Distribuzione

In linea generale, il 13-17% di topiramato è legato alle proteine plasmatiche. È stata osservata una ridotta capacità di legame per topiramato in/su eritrociti che è 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 0,8 e 0,55 l/kg per una dose unica, nell'intervallo 100-1200 mg. È stato riscontrato un effetto del sesso sul volume di distribuzione, con valori nelle femmine pari a circa il 50% di quelli nei maschi. Questo è stato attribuito alla più alta percentuale di grasso corporeo nelle pazienti di sesso femminile, senza conseguenze cliniche.

Metabolismo

Topiramato non è estensivamente metabolizzato nei volontari sani (~20%). E' metabolizzato fino al 50% in 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, isolati, caratterizzati e identificati nel plasma, urine e feci nell'uomo. Ogni metabolita rappresenta meno del 3% della radioattività totale escreta dopo somministrazione di ¹⁴C - topiramato . Due

metaboliti, che mantengono 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 è escreto immodificato nelle urine entro 4 giorni. Dopo somministrazioni di topiramato da 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, con un significativo aumento della *clearance* renale di topiramato. Complessivamente, la *clearance* plasmatica nell'uomo è di circa 20 - 30 ml/min dopo la somministrazione orale.

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

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

La *clearance* plasmatica e renale di topiramato sono diminuite nei pazienti con funzionalità renale compromessa (CLCR ≤60 ml/min) e la *clearance* plasmatica è ridotta nei pazienti con patologie renali allo stadio terminale. Conseguentemente, 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 nella norma. Topiramato è efficacemente eliminato dal plasma mediante emodialisi.

La *clearance* plasmatica di topiramato è ridotta nei pazienti con disfunzione epatica di grado da moderato a grave.

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

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

Analogamente agli adulti in terapia aggiuntiva, la farmacocinetica di topiramato è lineare anche nei bambini, con una *clearance* indipendente dalla dose e concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* che aumentano proporzionalmente alla dose. Tuttavia, i bambini possiedono una *clearance* più elevata e una più breve emivita di eliminazione. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di topiramato, a parità di dosaggio (mg/kg) somministrato, possono essere inferiori nei bambini rispetto agli adulti.

Come per gli 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 sul padre e sulla madre 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, topiramato ha mostrato 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 sulla madre. I numeri complessivi di malformazioni fetali nei topi aumentavano 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) erano osservati 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 si notava 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 erano simili a quelli visti con gli inibitori dell'anidasi carbonica, i quali non sono stati associati a malformazioni nel genere umano. Effetti sulla crescita erano 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 traduceva in tossicità simili a quelle negli animali adulti (ridotto consumo di cibo con diminuzione della crescita ponderale, ipertrofia epatocellulare centrolobulare).

Non c'erano effetti rilevanti sulla crescita delle ossa lunghe (tibia) né sulla densità minerale (femore), sullo sviluppo pre-svezzamento e riproduttivo, sullo sviluppo neurologico (inclusa la valutazione della memoria e dell'apprendimento), sull'accoppiamento e la 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 Lista degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Copolimero metacrilico butilato basico
Sodio laurilsolfato
Acido stearico
Magnesio stearato
Talco
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PCTFE/PVC e Alluminio.

Sono disponibili confezioni da 10 e 60 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna particolare precauzione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in accordo con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE – Sociedade Tecnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande 2,

Abrunheira

2710-089 Sintra, Portogallo

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TOPIRAMATO TECNIMEDE “25 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister
PVC/PCTFE/PVC/Al AIC n. 039226016

TOPIRAMATO TECNIMEDE “25 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister
PVC/PCTFE/PVC/Al AIC n. 039226028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 19 ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/06/2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOPIRAMATO TECNIMEDE 50 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di topiramato.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 57,86 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse da 50 mg sono gialle, rotonde e convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Monoterapia negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria, e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie.

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

Topiramato è indicato negli adulti per la profilassi dell'emicrania dopo attenta valutazione delle possibili alternative terapeutiche. Topiramato non è destinato al trattamento acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generale

Si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose bassa, seguita da aumenti graduali fino alla dose efficace.

Dose e velocità del suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica.

Topiramato Tecnimede è disponibile in compresse rivestite con film. Si raccomanda di non spezzare le compresse rivestite con film.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di topiramato per ottimizzare la terapia con Topiramato Tecnimede.

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 Tecnimede come terapia aggiuntiva può richiedere un aggiustamento della dose di Topiramato Tecnimede.

Topiramato Tecnimede può essere assunto indipendentemente dai pasti.

In pazienti con o senza una storia di crisi epilettiche o di epilessia, i farmaci antiepilettici, incluso topiramato, devono essere sospesi gradualmente per minimizzare il rischio di crisi epilettiche o di un'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 topiramato a dosi fino a 100 mg/die per la profilassi dell'emicrania. Negli studi clinici pediatrici, topiramato è stato sospeso gradualmente in un periodo di 2-8 settimane.

Epilessia: monoterapia

Generale

Quando viene sospeso l'uso concomitante di farmaci antiepilettici (AED) per raggiungere la monoterapia con topiramato, occorre prendere in considerazione i potenziali effetti sul controllo delle crisi. A meno che per motivi di sicurezza non occorra sospendere improvvisamente la somministrazione dell'AED concomitante, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose di circa un terzo ogni 2 settimane.

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

Adulti

La dose e il suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Si deve iniziare con 25 mg, da somministrare alla sera, per 1 settimana. La dose deve essere, quindi, aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 25 o 50 mg/die, diviso in due somministrazioni. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli, o più distanziati nel tempo.

La dose iniziale raccomandata per la monoterapia con topiramato negli adulti è compresa tra 100 e 200 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni. La dose giornaliera massima raccomandata è di 500 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni. Alcuni pazienti con forme refrattarie di epilessia hanno tollerato la monoterapia con topiramato a dosi giornaliere di 1.000 mg. Queste raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti adulti, anziani compresi, purché non presentino malattie renali.

Popolazione pediatrica (bambini di età superiore ai 6 anni)

La dose e la velocità del suo aumento graduale nei bambini devono essere stabilite in base alla risposta clinica. Il trattamento dei bambini di età superiore ai 6 anni deve iniziare con 0,5-1 mg/kg da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose deve essere quindi aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 0,5-1 mg/kg/die, diviso in due somministrazioni. Se il bambino non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli o più distanziati nel tempo.

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

Epilessia: terapia aggiuntiva (crisi epilettiche di origine parziale, con o senza generalizzazione secondaria, crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, o crisi associate alla sindrome di Lennox- Gastaut)

Adulti

La terapia deve iniziare con 25 - 50 mg, da somministrare alla sera, per una settimana. È stato riportato l'utilizzo di dosi iniziali più basse, ma non è stato studiato sistematicamente. Successivamente, la dose deve essere aumentata di 25 - 50 mg/die a intervalli settimanali o bisettimanali e suddivisa in due somministrazioni. Alcuni pazienti possono raggiungere l'efficacia terapeutica con un'unica somministrazione giornaliera.

Negli studi clinici condotti in terapia aggiuntiva, 200 mg era la dose efficace più bassa. La dose giornaliera abituale è compresa fra 200 e 400 mg, suddivisa in due somministrazioni.

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

Popolazione pediatrica (bambini dai 2 anni di età)

La dose giornaliera totale raccomandata di Topiramato Tecnimede (topiramato) come terapia aggiuntiva varia da 5 a 9 mg/kg/die, divisa in 2 somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg (o meno, sulla base di un intervallo di 1-3 mg/kg/die), da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose deve, quindi, essere aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 1 - 3 mg/kg/die (divisi in due somministrazioni), per raggiungere la risposta clinica ottimale.

Sono state valutate dosi 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 di 100 mg/die, suddivisa in due somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg, da somministrare alla sera, per 1 settimana. La dose deve essere, quindi, aumentata con incrementi di 25 mg/die, ad intervalli settimanali. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con intervalli fra gli aggiustamenti della dose più distanziati nel tempo.

Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da una dose totale giornaliera di 50 mg/die. I 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 per un'aumentata incidenza degli effetti indesiderati.

Pazienti pediatrici

Topiramato Tecnimede (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 in popolazioni speciali di pazienti

Insufficienza renale

In pazienti con funzione renale compromessa ($CL_{CR} \leq 60$ mL/min) topiramato deve essere somministrato con cautela poiché la clearance plasmatica e quella renale di topiramato sono ridotte. I soggetti con compromissione renale nota possono richiedere un tempo superiore per raggiungere lo steady state a ciascuna dose.

In pazienti con insufficienza renale terminale, poiché topiramato è rimosso dal plasma mediante emodialisi, nei giorni in cui si esegue l'emodialisi deve essere somministrata una dose supplementare di Topiramato pari a circa la metà della dose giornaliera. La dose supplementare deve essere somministrata in frazioni separate all'inizio e al termine della procedura di emodialisi. La dose supplementare può variare in base alle caratteristiche dell'apparecchiatura usata per la dialisi.

Insufficienza epatica

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

Anziani

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

4.3 Controindicazioni

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

Per la profilassi dell'emicrania in gravidanza e nelle donne in età fertile che non facciano uso di efficaci metodi contraccettivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Come con altri farmaci 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 un'idratazione adeguata. L'idratazione può ridurre il rischio di nefrolitiasi (vedere di seguito). Un'idratazione adeguata prima e durante lo svolgimento di attività, come l'esercizio fisico o l'esposizione a temperature elevate, può ridurre il rischio di reazioni avverse correlate al calore (vedere paragrafo 4.8).

Oligoidrosi

E' stata riportata oligoidrosi (diminuzione della sudorazione) in associazione all'uso di topiramato. Una diminuzione della sudorazione ed un aumento della temperatura corporea possono manifestarsi soprattutto nei bambini piccoli quando esposti a temperature ambientali elevate.

Disturbi dell'umore/Depressione

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

Suicidio/Ideazione suicidaria

Nei pazienti trattati con antiepilettici in numerose indicazioni sono stati segnalati ideazione suicidaria e comportamento suicida. Una metanalisi di studi clinici randomizzati, controllati con placebo su farmaci 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 a disposizione non escludono la possibilità di un aumentato rischio per topiramato.

In studi clinici in doppio cieco, gli eventi correlati al suicidio (SREs: *Suicide Related Events*: 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 3 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 informati di richiedere assistenza medica nel caso in cui si manifestino segni di ideazione suicidaria o di comportamento suicida.

Nefrolitiasi

Alcuni pazienti, specialmente quelli con predisposizione alla nefrolitiasi, possono essere esposti a un più alto rischio 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 calcoli renali pregressi o un'anamnesi familiare per nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di questi fattori di rischio permette però di predire in modo attendibile la formazione di calcoli durante la terapia con topiramato. Inoltre, i pazienti che assumono altri farmaci associati a nefrolitiasi possono essere esposti a un più alto rischio.

Ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, topiramato deve essere somministrato con cautela, dato che 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 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 oftalmiche 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 sopraciliare, 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, il glaucoma secondario ad angolo chiuso, associato all'uso di topiramato, è stato riportato sia negli adulti sia nei bambini. Il trattamento comprende la sospensione di topiramato il più rapidamente possibile, secondo il giudizio del medico curante e l'adozione di misure adeguate per ridurre la pressione intraoculare. In genere, con queste misure la pressione intraoculare si riduce.

Un'elevata pressione intraoculare, di qualunque eziologia, se non trattata può comportare gravi conseguenze, compresa la perdita permanente della vista.

E' necessario stabilire se pazienti con disturbi dell'occhio in anamnesi debbano essere trattati con topiramato.

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 di bicarbonato sierico è dovuta all'effetto inibitorio di topiramato sull'anidasi carbonica renale. In genere, la diminuzione di bicarbonato avviene nelle prime fasi del trattamento, sebbene possa verificarsi in qualunque momento della terapia. Tale diminuzione è generalmente di grado da lieve a moderato (mediamente 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. Alcune condizioni o terapie che predispongono all'acidosi (quali patologie renali, gravi disturbi respiratori, *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 dei calcoli renali e può potenzialmente portare ad osteopenia.

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

Con la somministrazione di topiramato si raccomanda un'appropriata valutazione che includa la determinazione dei livelli di bicarbonato sierico, in funzione delle condizioni di base. Se compaiono segni o sintomi (ad esempio respiro profondo di Kussmaul, dispnea, anoressia, nausea, vomito, eccessiva stanchezza, tachicardia o aritmia) indicativi di acidosi metabolica, si raccomanda la misurazione del bicarbonato sierico.

In caso di sviluppo e persistenza dell'acidosi metabolica, bisogna considerare l'opportunità di ridurre la dose o di interrompere il trattamento con topiramato (adottando una riduzione graduale).

Topiramato deve essere usato con cautela in pazienti con condizioni o trattamenti che costituiscano 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 a una causa sottostante all'epilessia o al trattamento con antiepilettici. In letteratura sono stati riportati casi di compromissione della funzione cognitiva in adulti in trattamento con topiramato, che hanno richiesto la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. Tuttavia, gli studi sugli esiti cognitivi in bambini in trattamento con topiramato sono insufficienti ed il suo effetto a tale riguardo deve essere ancora chiarito.

Integrazione nutrizionale

Alcuni pazienti potrebbero subire perdita di peso durante il trattamento con topiramato. Si raccomanda di monitorare i pazienti in trattamento con topiramato per la perdita di peso. Se il paziente presenta un calo ponderale durante il trattamento con topiramato, può essere presa in considerazione la somministrazione di un integratore dietetico o un aumento dell'apporto di alimenti.

Intolleranza al lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di Topiramato sugli 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*, con l'eccezione di sporadici pazienti nei quali l'aggiunta di Topiramato a fenitoina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina. Questo è probabilmente da attribuirsi all'inibizione di un'isoforma polimorfa di un enzima specifico (CYP2C19). Di conseguenza, ogni paziente in trattamento con fenitoina che mostra segni o sintomi clinici di tossicità, deve essere sottoposto al monitoraggio dei livelli di fenitoina.

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

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

Effetti di altri farmaci antiepilettici su Topiramato

Fenitoina e carbamazepina riducono la concentrazione plasmatica di topiramato. L'aggiunta o l'eliminazione di fenitoina o carbamazepina alla terapia con Topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di quest'ultimo. Questo deve essere fatto aumentando gradualmente la dose fino all'effetto clinico. L'aggiunta o l'eliminazione di 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	↔	↓
Acido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenorbitale	↔	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 = (*antiepileptic drug*) farmaci antiepilettici

Altre interazioni farmacologiche

Digossina

In uno studio a dose singola, l'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica di digossina si è ridotta del 12% per la contemporanea somministrazione di Topiramato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata stabilita. Quando Topiramato è aggiunto o tolto a pazienti in terapia con digossina, si deve fare particolare attenzione al monitoraggio routinario della digossina sierica.

Farmaci depressivi dell'SNC

La somministrazione concomitante di Topiramato e alcol o altri farmaci depressivi dell'SNC non è stata valutata in studi clinici. Si raccomanda di non assumere Topiramato in concomitanza con alcol o con altri farmaci depressivi dell'SNC.

*Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)*

In caso di co-somministrazione di topiramato ed 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 ng (EE), Topiramato, somministrato a dosi comprese fra 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* (rispettivamente 18%, 21% e 30%), quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti epilettiche in trattamento con acido valproico. In entrambi gli studi, Topiramato (50-200 mg/*die* in volontarie sane e 200-800 mg/*die* in pazienti con epilessia) non ha inciso significativamente sull'esposizione a NET. Benché vi fosse una riduzione dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 200 e 800 mg/*die* (in pazienti con epilessia), non è stata osservata alcuna variazione significativa dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 50 e 200 mg/*die* (in volontarie sane). Non è nota la rilevanza clinica delle variazioni riscontrate. Nelle pazienti che assumono 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 a base di estrogeni deve essere chiesto 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) in corso di 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) a seguito 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 fra 1 e 6 mg/die) (16% e 33% dell'AUC allo *steady state*, rispettivamente alle dosi di 250 e 400 mg/die). 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 a 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 eventi avversi rispetto a prima dell'introduzione di topiramato (rispettivamente 90% e 54%). Gli eventi avversi riportati con maggiore 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 idroclorotiazide (25 mg ogni 24h) e di topiramato (96 mg ogni 12h), 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 a 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 allo *steady-state* di HCTZ 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 di topiramato nel plasma, quando metformina è stata assunta da sola o in contemporanea a topiramato. I risultati di questo studio hanno indicato che i valori medi di C_{max} e AUC_{0-12h} di metformina sono aumentati 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. La significatività clinica dell'effetto di topiramato sul profilo farmacocinetico di metformina non è chiara. La *clearance* plasmatica dopo dose orale di topiramato pare ridursi quando somministrato con metformina. Non si conosce l'entità della variazione della *clearance*. La significatività clinica dell'effetto di metformina sul profilo farmacocinetico di topiramato non è chiara.

Quando Topiramato viene aggiunto o tolto a pazienti in trattamento con metformina, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario per il controllo adeguato dello stato 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 singolarmente e associati. In assenza di alterazioni di $C_{max,ss}$, è stata osservata una riduzione del 15% nell' $AUC_{\tau,ss}$ di pioglitazone. Questo risultato non era statisticamente significativo. Inoltre, è stata osservata una riduzione del 13% della $C_{max,ss}$ e del 16% dell' $AUC_{\tau,ss}$ rispettivamente dell'idrossi-metabolita attivo, oltre a un calo del 60% in entrambi i parametri del cheto-metabolita attivo. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati.

Quando Topiramato viene aggiunto al trattamento con pioglitazone, o quando pioglitazone è aggiunto alla terapia con Topiramato, è opportuno porre molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti, per un adeguato controllo dello stato 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 sola e contemporaneamente a 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 cosomministrazione di gliburide.

Quando topiramato è aggiunto alla terapia con gliburide, o quando gliburide è aggiunta alla terapia con topiramato, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti, per un adeguato controllo dello stato della malattia diabetica.

Altre forme di interazione

Sostanze che predispongono alla nefrolitiasi

Topiramato, quando usato insieme ad altre sostanze che predispongono alla nefrolitiasi, può aumentare il rischio di nefrolitiasi. Con l'impiego di Topiramato, devono essere evitate sostanze di questo tipo, poiché possono determinare un ambiente fisiologico che aumenta il rischio di formazione di calcoli renali.

Acido valproico

La somministrazione concomitante di topiramato e acido valproico è stata associata a iperammoniemia con o senza encefalopatia in pazienti che avevano tollerato entrambi i farmaci assunti singolarmente. Nella maggior parte dei casi, i segni e i sintomi si sono attenuati dopo la sospensione di ciascuno dei due farmaci. Questa reazione avversa non è dovuta ad un'interazione farmacocinetica. Non è stata stabilita un'associazione tra iperammoniemia e topiramato in monoterapia o in cosomministrazione con altri antiepilettici.

Studi aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Sono stati condotti studi clinici per valutare le possibili interazioni del profilo farmacocinetico fra topiramato e altri farmaci. Di seguito sono riassunte le variazioni di C_{max} o AUC conseguenti a tali interazioni. La seconda colonna (concentrazioni del farmaco concomitante) descrive ciò che accade alla concentrazione del farmaco concomitante elencato nella prima colonna, dopo l'aggiunta di topiramato. La terza colonna (concentrazione di topiramato) descrive il modo in cui la cosomministrazione di un farmaco elencato nella prima colonna modifica la concentrazione di topiramato.

Sintesi dei risultati da studi clinici aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Farmaco concomitante	Concentrazione del farmaco concomitante_a	Concentrazione di topiramato_a
-----------------------------	--	---

<i>Amitriptilina</i>	↔ 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 12h)	aumento del 9% e del 16% di C _{max} , aumento del 9% e del 17% di AUC (propranololo 40 ed 80 mg ogni 12h rispettivamente)
Sumatriptan (orale e sottocutaneo)	↔	NS
Pizotifene	↔	↔
Diltiazem	diminuzione del 25% di AUC di diltiazem e riduzione del 18% di DEA, e ↔ per DEM*	aumento del 20% di AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	aumento del 16% di AUC (TPM 50 mg ogni 12h)	↔

^a i valori % sono le variazioni di C_{max} o AUC medi in trattamento, rispetto alla monoterapia

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

NS = Non studiato

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

^b Aumento del 14% di AUC di flunarizina in soggetti in terapia con sola flunarizina.

L'aumento dell'esposizione può essere attribuita all'accumulo durante il raggiungimento dello *steady state*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati provenienti dal registro sulla gravidanza del Regno Unito e dal registro gravidanza e farmaci antiepilettici del Nord America (NAAED) indicano che i bambini esposti alla monoterapia con topiramato durante il primo trimestre di gravidanza hanno un aumentato rischio di malformazioni congenite (ad esempio, difetti craniofacciali come labbro leporino/palatoschisi, ipospadia, e anomalie che coinvolgono vari apparati). I dati del Registro NAAED sulla gravidanza per il Topiramato in monoterapia hanno mostrato un'incidenza circa 3 volte più alta di malformazioni congenite maggiori, rispetto al gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici. Inoltre, c'è stata una maggiore prevalenza di nati sottopeso (< 2500 grammi) a seguito di trattamento con Topiramato rispetto al gruppo di riferimento.

Inoltre, i dati ottenuti da questi registri e altri studi suggeriscono che, rispetto alla monoterapia, ci può essere un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione.

Alle donne in età fertile è raccomandato di adottare adeguate misure contraccettive.

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 Epilessia

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

Indicazione Profilassi dell'Emicrania

Topiramato è controindicato in gravidanza, e nelle donne in età fertile che non facciano uso di un efficace metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.3 e 4.5 Interazioni con i contraccettivi orali).

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

Topiramato agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, capogiri o altri sintomi analoghi. Può inoltre causare disturbi visivi e/o vista offuscata. 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 farmaco.

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di topiramato è stata valutata dal *database* di studi clinici, costituito da 4.111 pazienti (3.182 in terapia con topiramato e 929 con placebo) che hanno preso parte a 20 studi in doppio cieco e 2.847 pazienti arruolati in 34 studi in aperto, rispettivamente con topiramato come trattamento aggiuntivo 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) erano di grado da lieve a moderato. Le ADR identificate negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (indicate da un “*”), 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 da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Non nota impossibile stabilire la frequenza dai 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 espressivo, insonnia, coordinazione anomala, disturbo dell'attenzione, capogiro, disartria, disgeusia, ipoestesia, letargia, compromissione della memoria, nistagmo, parestesia, sonnolenza, tremore, diplopia, vista offuscata, diarrea, nausea, affaticamento, irritabilità e calo ponderale.

Pazienti pediatrici

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

- Eosinofilia,
- Iperattività psicomotoria,
- Vertigini,
- Vomito,
- Ipertermia,
- Piressia,
- Difficoltà di apprendimento.

Tabella 1: Topiramato: reazioni avverse da farmaco

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Esami diagnostici	Calo ponderale	Aumento ponderale*	Presenza di cristalli nelle urine, test dell'andatura a tandem anormale, riduzione della conta leucocitaria	Riduzione della concentrazione di bicarbonato nel sangue	
Patologie cardiache			Bradicardia, bradicardia sinusale, palpitazioni		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia eosinofilia,	Neutropenia*	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia, sonnolenza, capogiro	Disturbo dell'attenzione, compromission e della memoria, amnesia, disturbi cognitivi, compromission e mentale,	Riduzione dello stato di coscienza, convulsioni da grande male, difetti del campo visivo, crisi parziali complesse, disturbi	Aprassia, disordini del ritmo circadiano del sonno, iperestesia, iposmia, anosmia, tremore essenziale,	

capacità psicomotorie compromesse, convulsioni, coordinazione anomala, tremore, letargia, ipoestesia, nistagmo, disgeusia, disturbi dell'equilibrio, disartria, tremore intenzionale, sedazione,	dell'eloquio, iperattività psicomotoria, sincope, disturbi sensoriali, ipersalivazione, ipersomnia, afasia, eloquio ripetitivo, ipocinesia, discinesia, instabilità posturale, scarsa qualità del sonno, sensazione di bruciore, perdita sensoriale, parosmia, sindrome cerebellare, disestesia, ipogeesia, stupore, goffaggine, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periferica, presincope, distonia, formicolio	acinesia, mancata risposta agli stimoli
--	--	--

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'accomoda
zione,
alterazione
della
percezione
di profondità
visiva, scotoma
scintillante,
edema
della
palpebra*,
cecità notturna,
ambliopia

Glaucoma
ad angolo
chiuso*,
maculopatia
*,
disturbo del
movimento
oculare*

Patologie

Vertigini,

Sordità, sordità

dell'orecchio e del labirinto		tinnito, dolore auricolare,	unilaterale, sordità neurosensoriale, malessere all'orecchio, compromissione dell'udito	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, congestione nasale, rinorrea	Dispnea da sforzo, ipersecrezione dei seni paranasali, disfonia	
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea	Vomito, costipazione, 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, dolorabilità addominale, ipersecrezione salivare, dolore alla bocca, alitosi, glossodinia	
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 della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, rash, prurito	Anidrosi, ipoestesia facciale, orticaria, eritema, prurito generalizzato, rash maculare, decolorazione	Sindrome di Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, odore della pelle anomalo, edema Necrolisi Epidermica tossica*

			della pelle, dermatite allergica, gonfiore al viso	periorbitale,* orticaria localizzata
Patologie del sistema muscoloscheletr o e del tessuto connettivo		Artralgia, spasmi muscolari, mialgia, mioclonie muscolari, debolezza muscolare, dolore muscoloschelet rico toracico	Gonfiore articolare*, rigidità muscoloscheletr ica, dolore al fianco, affaticamento muscolare	Fastidio agli arti*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, riduzione dell'appetito	Acidosi metabolica, ipocaliemia, aumento dell'appetito, polidipsia	Acidosi iperclorémica
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite*			
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica, ipotensione, rossore, vampate di calore	Fenomeno di Raynaud
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Piressia, astenia, irritabilità, disturbi dell'andatura, sensazione anormale, malessere	Ipertermia, sete, malessere similinfluenzale *, pigrizia, sensazione di freddo alle estremità, sensazione di ubriachezza, sensazione di estremo nervosismo	Edema facciale, calcinosi
Circostanze sociali			Difficoltà di apprendimento	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Edema allergico*, edema

congiunti
vale*

Patologie
dell'apparato
riproduttivo e
della mammella

Disfunzione
erettile,
disfunzione
sessuale

Disturbi
psichiatrici

Depressione

Bradifrenia,
insonnia,
disturbi del
linguaggio
espressivo,
ansia, stato
confusionale,
disorientament
o, aggressività,
alterazioni
dell'umore,
agitazione,
sbalzi d'umore,
umore
depresso, ira,
comportamento
anormale

Ideazione
suicidaria,
tentativo di
suicidio,
allucinazioni,
disturbi
psicotici,
allucinazioni
uditiv
e,
allucinazioni
visive, apatia,
mancanza di
conversazione
spontanea,
disturbo del
sonno,
instabilità
affettiva,
diminuzione
della libido,
incapacità a
stare fermi,
pianto, disfemia,
umore euforico,
paranoia,
perseverazione,
attacchi di
panico,
lacrimevolezza,
disturbi nella
lettura, insonnia
iniziale,
insensibilità
affettiva,
pensiero
anormale,
perdita della
libido,
indifferenza,
insonnia
intermedia,
distraibilità,
risveglio
mattutino
precoce,
reazione di
panico, umore

Mania,
anorgasmia,
disturbo di
panico,
disturbo
nell'eccitament
o
sessuale,
sentimento di
disperazione*,
orgasmo
anormale,
ipomania,
diminuzione
dell'orgasmo

* identificata come ADR da segnalazioni spontanee post-marketing. La frequenza è stata calcolata in base ai dati degli studi clinici.

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, deficit delle capacità mentali, letargia, coordinazione anomala, stupore, ipotensione, dolore addominale, agitazione, capogiro e depressione. Nella maggior parte dei casi, le conseguenze cliniche non sono state gravi, ma sono stati riportati casi di decesso a seguito di sovradosaggio con farmaci multipli, incluso topiramato.

Il sovradosaggio di topiramato può provocare acidosi metabolica grave (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 topiramato. Si deve istituire un trattamento di supporto appropriato 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: 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 antiepilettici e di profilassi dell'emicrania è sconosciuto. 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.

Dal momento che 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-Daspartato (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 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 dimostra 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 di assenza nel ratto spontaneamente epilettico (*spontaneous epileptic rat* - SER) 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.

Crisi di assenza

I risultati di due studi (CAPSS-326 e TOPMAT-ABS-001) sulle assenze hanno dimostrato che il trattamento con topiramato non riduce la frequenza delle crisi di assenza.

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.

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

Assorbimento

Topiramato è assorbito bene e rapidamente. Dopo la somministrazione orale di 100 mg di topiramato in soggetti sani, è stata raggiunta la 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 ¹⁴C è stata almeno dell'81%. Il cibo non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla biodisponibilità di topiramato.

Distribuzione

In linea generale, il 13-17% di topiramato è legato alle proteine plasmatiche. È stata osservata una ridotta capacità di legame per topiramato in/su eritrociti che è 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 0,8 e 0,55 l/kg per una dose unica, nell'intervallo 100-1200 mg. È stato riscontrato un effetto del sesso sul volume di distribuzione, con valori nelle femmine pari a circa il 50% di quelli nei maschi. Questo è stato attribuito alla più alta percentuale di grasso corporeo nelle pazienti di sesso femminile, senza conseguenze cliniche.

Metabolismo

Topiramato non è estensivamente metabolizzato nei volontari sani (~20%). E' metabolizzato fino al 50% in 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, isolati, caratterizzati e identificati nel plasma, urine e feci nell'uomo. Ogni metabolita rappresenta meno del 3% della radioattività totale escreta dopo somministrazione di ¹⁴C - topiramato . Due

metaboliti, che mantengono 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 è escreto immodificato nelle urine entro 4 giorni. Dopo somministrazioni di topiramato da 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, con un significativo aumento della *clearance* renale di topiramato. Complessivamente, la *clearance* plasmatica nell'uomo è di circa 20 - 30 ml/min dopo la somministrazione orale.

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

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

La *clearance* plasmatica e renale di topiramato sono diminuite nei pazienti con funzionalità renale compromessa (CLCR ≤60 ml/min) e la *clearance* plasmatica è ridotta nei pazienti con patologie renali allo stadio terminale. Conseguentemente, 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 nella norma. Topiramato è efficacemente eliminato dal plasma mediante emodialisi.

La *clearance* plasmatica di topiramato è ridotta nei pazienti con disfunzione epatica di grado da moderato a grave.

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

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

Analogamente agli adulti in terapia aggiuntiva, la farmacocinetica di topiramato è lineare anche nei bambini, con una *clearance* indipendente dalla dose e concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* che aumentano proporzionalmente alla dose. Tuttavia, i bambini possiedono una *clearance* più elevata e una più breve emivita di eliminazione. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di topiramato, a parità di dosaggio (mg/kg) somministrato, possono essere inferiori nei bambini rispetto agli adulti.

Come per gli 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 sul padre e sulla madre 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, topiramato ha mostrato 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 sulla madre. I numeri complessivi di malformazioni fetali nei topi aumentavano 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) erano osservati 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 si notava 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 erano simili a quelli visti con gli inibitori dell'anidrasa carbonica, i quali non sono stati associati a malformazioni nel genere umano. Effetti sulla crescita erano 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 traduceva in tossicità simili a quelle negli animali adulti (ridotto consumo di cibo con diminuzione della crescita ponderale, ipertrofia epatocellulare centrolobulare).

Non c'erano effetti rilevanti sulla crescita delle ossa lunghe (tibia) né sulla densità minerale (femore), sullo sviluppo pre-svezzamento e riproduttivo, sullo sviluppo neurologico (inclusa la valutazione della memoria e dell'apprendimento), sull'accoppiamento e la 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 Lista degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Copolimero metacrilico butilato basico
Sodio laurilsolfato
Acido stearico
Magnesio stearato
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PCTFE/PVC e Alluminio.

Sono disponibili confezioni da 10 e 60 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna particolare precauzione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in accordo con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE – Sociedade Tecnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande 2,

Abrunheira

2710-089 Sintra, Portogallo

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TOPIRAMATO TECNIMEDE “50 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister
PVC/PCTFE/PVC/Al AIC n. 039226042

TOPIRAMATO TECNIMEDE “50 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister
PVC/PCTFE/PVC/Al AIC n. 039226030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 19 ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/06/2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOPIRAMATO TECNIMEDE 100 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di topiramato.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 115,71 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse da 100 mg sono gialle, rotonde e convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Monoterapia negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria, e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie.

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

Topiramato è indicato negli adulti per la profilassi dell'emicrania dopo attenta valutazione delle possibili alternative terapeutiche. Topiramato non è destinato al trattamento acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generale

Si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose bassa, seguita da aumenti graduali fino alla dose efficace.

Dose e velocità del suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica.

Topiramato Tecnimede è disponibile in compresse rivestite con film. Si raccomanda di non spezzare le compresse rivestite con film.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di topiramato per ottimizzare la terapia con Topiramato Tecnimede.

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 Tecnimede come terapia aggiuntiva può richiedere un aggiustamento della dose di Topiramato Tecnimede.

Topiramato Tecnimede può essere assunto indipendentemente dai pasti.

In pazienti con o senza una storia di crisi epilettiche o di epilessia, i farmaci antiepilettici, incluso topiramato, devono essere sospesi gradualmente per minimizzare il rischio di crisi epilettiche o di un'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 topiramato a dosi fino a 100 mg/die per la profilassi dell'emicrania. Negli studi clinici pediatrici, topiramato è stato sospeso gradualmente in un periodo di 2-8 settimane.

Epilessia: monoterapia

Generale

Quando viene sospeso l'uso concomitante di farmaci antiepilettici (AED) per raggiungere la monoterapia con topiramato, occorre prendere in considerazione i potenziali effetti sul controllo delle crisi. A meno che per motivi di sicurezza non occorra sospendere improvvisamente la somministrazione dell'AED concomitante, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose di circa un terzo ogni 2 settimane.

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

Adulti

La dose e il suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Si deve iniziare con 25 mg, da somministrare alla sera, per 1 settimana. La dose deve essere, quindi, aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 25 o 50 mg/die, diviso in due somministrazioni. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli, o più distanziati nel tempo.

La dose iniziale raccomandata per la monoterapia con topiramato negli adulti è compresa tra 100 e 200 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni. La dose giornaliera massima raccomandata è di 500 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni. Alcuni pazienti con forme refrattarie di epilessia hanno tollerato la monoterapia con topiramato a dosi giornaliere di 1.000 mg. Queste raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti adulti, anziani compresi, purché non presentino malattie renali.

Popolazione pediatrica (bambini di età superiore ai 6 anni)

La dose e la velocità del suo aumento graduale nei bambini devono essere stabilite in base alla risposta clinica. Il trattamento dei bambini di età superiore ai 6 anni deve iniziare con 0,5-1 mg/kg da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose deve essere quindi aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 0,5-1 mg/kg/die, diviso in due somministrazioni. Se il bambino non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli o più distanziati nel tempo.

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

Epilessia: terapia aggiuntiva (crisi epilettiche di origine parziale, con o senza generalizzazione secondaria, crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, o crisi associate alla sindrome di Lennox- Gastaut)

Adulti

La terapia deve iniziare con 25 - 50 mg, da somministrare alla sera, per una settimana. È stato riportato l'utilizzo di dosi iniziali più basse, ma non è stato studiato sistematicamente. Successivamente, la dose deve essere aumentata di 25 - 50 mg/die a intervalli settimanali o bisettimanali e suddivisa in due somministrazioni. Alcuni pazienti possono raggiungere l'efficacia terapeutica con un'unica somministrazione giornaliera.

Negli studi clinici condotti in terapia aggiuntiva, 200 mg era la dose efficace più bassa. La dose giornaliera abituale è compresa fra 200 e 400 mg, suddivisa in due somministrazioni.

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

Popolazione pediatrica (bambini dai 2 anni di età)

La dose giornaliera totale raccomandata di Topiramato Tecnimede (topiramato) come terapia aggiuntiva varia da 5 a 9 mg/kg/die, divisa in 2 somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg (o meno, sulla base di un intervallo di 1-3 mg/kg/die), da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose deve, quindi, essere aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 1 - 3 mg/kg/die (divisi in due somministrazioni), per raggiungere la risposta clinica ottimale.

Sono state valutate dosi 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 di 100 mg/die, suddivisa in due somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg, da somministrare alla sera, per 1 settimana. La dose deve essere, quindi, aumentata con incrementi di 25 mg/die, ad intervalli settimanali. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con intervalli fra gli aggiustamenti della dose più distanziati nel tempo.

Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da una dose totale giornaliera di 50 mg/die. I 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 per un'aumentata incidenza degli effetti indesiderati.

Pazienti pediatrici

Topiramato Tecnimede (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 in popolazioni speciali di pazienti

Insufficienza renale

In pazienti con funzione renale compromessa ($CL_{CR} \leq 60$ mL/min) topiramato deve essere somministrato con cautela poiché la clearance plasmatica e quella renale di topiramato sono ridotte. I soggetti con compromissione renale nota possono richiedere un tempo superiore per raggiungere lo steady state a ciascuna dose.

In pazienti con insufficienza renale terminale, poiché topiramato è rimosso dal plasma mediante emodialisi, nei giorni in cui si esegue l'emodialisi deve essere somministrata una dose supplementare di Topiramato pari a circa la metà della dose giornaliera. La dose supplementare deve essere somministrata in frazioni separate all'inizio e al termine della procedura di emodialisi. La dose supplementare può variare in base alle caratteristiche dell'apparecchiatura usata per la dialisi.

Insufficienza epatica

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

Anziani

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

4.3 Controindicazioni

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

Per la profilassi dell'emicrania in gravidanza e nelle donne in età fertile che non facciano uso di efficaci metodi contraccettivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Come con altri farmaci 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 un'idratazione adeguata. L'idratazione può ridurre il rischio di nefrolitiasi (vedere di seguito). Un'idratazione adeguata prima e durante lo svolgimento di attività, come l'esercizio fisico o l'esposizione a temperature elevate, può ridurre il rischio di reazioni avverse correlate al calore (vedere paragrafo 4.8).

Oligoidrosi

E' stata riportata oligoidrosi (diminuzione della sudorazione) in associazione all' uso di topiramato. Una diminuzione della sudorazione ed un aumento della temperatura corporea possono manifestarsi soprattutto nei bambini piccoli quando esposti a temperature ambientali elevate.

Disturbi dell'umore/Depressione

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

Suicidio/Ideazione suicidaria

Nei pazienti trattati con antiepilettici in numerose indicazioni sono stati segnalati ideazione suicidaria e comportamento suicida. Una metanalisi di studi clinici randomizzati, controllati con placebo su farmaci 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 a disposizione non escludono la possibilità di un aumentato rischio per topiramato.

In studi clinici in doppio cieco, gli eventi correlati al suicidio (SREs: *Suicide Related Events*: 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 3 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 informati di richiedere assistenza medica nel caso in cui si manifestino segni di ideazione suicidaria o di comportamento suicida.

Nefrolitiasi

Alcuni pazienti, specialmente quelli con predisposizione alla nefrolitiasi, possono essere esposti a un più alto rischio 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 calcoli renali pregressi o un'anamnesi familiare per nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di questi fattori di rischio permette però di predire in modo attendibile la formazione di calcoli durante la terapia con topiramato. Inoltre, i pazienti che assumono altri farmaci associati a nefrolitiasi possono essere esposti a un più alto rischio.

Ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, topiramato deve essere somministrato con cautela, dato che 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 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 oftalmiche 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, il glaucoma secondario ad angolo chiuso, associato all'uso di topiramato, è stato riportato sia negli adulti sia nei bambini. Il trattamento comprende la sospensione di topiramato il più rapidamente possibile, secondo il giudizio del medico curante e l'adozione di misure adeguate per ridurre la pressione intraoculare. In genere, con queste misure la pressione intraoculare si riduce.

Un'elevata pressione intraoculare, di qualunque eziologia, se non trattata può comportare gravi conseguenze, compresa la perdita permanente della vista.

E' necessario stabilire se pazienti con disturbi dell'occhio in anamnesi debbano essere trattati con topiramato.

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 di bicarbonato sierico è dovuta all'effetto inibitorio di topiramato sull'anidasi carbonica renale. In genere, la diminuzione di bicarbonato avviene nelle prime fasi del trattamento, sebbene possa verificarsi in qualunque momento della terapia. Tale diminuzione è generalmente di grado da lieve a moderato (mediamente 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. Alcune condizioni o terapie che predispongono all'acidosi (quali patologie renali, gravi disturbi respiratori, *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 dei calcoli renali e può potenzialmente portare ad osteopenia.

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

Con la somministrazione di topiramato si raccomanda un'appropriata valutazione che includa la determinazione dei livelli di bicarbonato sierico, in funzione delle condizioni di base. Se compaiono segni o

sintomi (ad esempio respiro profondo di Kussmaul, dispnea, anoressia, nausea, vomito, eccessiva stanchezza, tachicardia o aritmia) indicativi di acidosi metabolica, si raccomanda la misurazione del bicarbonato sierico. In caso di sviluppo e persistenza dell'acidosi metabolica, bisogna considerare l'opportunità di ridurre la dose o di interrompere il trattamento con topiramato (adottando una riduzione graduale).

Topiramato deve essere usato con cautela in pazienti con condizioni o trattamenti che costituiscano 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 a una causa sottostante all'epilessia o al trattamento con antiepilettici. In letteratura sono stati riportati casi di compromissione della funzione cognitiva in adulti in trattamento con topiramato, che hanno richiesto la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. Tuttavia, gli studi sugli esiti cognitivi in bambini in trattamento con topiramato sono insufficienti ed il suo effetto a tale riguardo deve essere ancora chiarito.

Integrazione nutrizionale

Alcuni pazienti potrebbero subire perdita di peso durante il trattamento con topiramato. Si raccomanda di monitorare i pazienti in trattamento con topiramato per la perdita di peso. Se il paziente presenta un calo ponderale durante il trattamento con topiramato, può essere presa in considerazione la somministrazione di un integratore dietetico o un aumento dell'apporto di alimenti.

Intolleranza al lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di Topiramato sugli 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*, con l'eccezione di sporadici pazienti nei quali l'aggiunta di Topiramato a fenitoina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina. Questo è probabilmente da attribuirsi all'inibizione di un'isoforma polimorfa di un enzima specifico (CYP2C19). Di conseguenza, ogni paziente in trattamento con fenitoina che mostra segni o sintomi clinici di tossicità, deve essere sottoposto al monitoraggio dei livelli di fenitoina.

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

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

Effetti di altri farmaci antiepilettici su Topiramato

Fenitoina e carbamazepina riducono la concentrazione plasmatica di topiramato. L'aggiunta o l'eliminazione di fenitoina o carbamazepina alla terapia con Topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di quest'ultimo. Questo deve essere fatto aumentando gradualmente la dose fino all'effetto clinico. L'aggiunta o l'eliminazione di 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	↔	↓
Acido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenorbitale	↔	NS
Primidone	↔	NS

↔ = nessun effetto sulla concentrazione plasmatica (variazione $\leq 15\%$)

** = aumento delle concentrazioni plasmatiche in alcuni pazienti

↓ = riduzione delle concentrazioni plasmatiche

NS = Non studiato

AED = (*antiepileptic drug*) farmaci antiepilettici

Altre interazioni farmacologiche

Digossina

In uno studio a dose singola, l'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica di digossina si è ridotta del 12% per la contemporanea somministrazione di Topiramato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata stabilita. Quando Topiramato è aggiunto o tolto a pazienti in terapia con digossina, si deve fare particolare attenzione al monitoraggio routinario della digossina sierica.

Farmaci depressivi dell'SNC

La somministrazione concomitante di Topiramato e alcol o altri farmaci depressivi dell'SNC non è stata valutata in studi clinici. Si raccomanda di non assumere Topiramato in concomitanza con alcol o con altri farmaci depressivi dell'SNC.

Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)

In caso di co-somministrazione di topiramato ed 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 η g (EE), Topiramato, somministrato a dosi comprese fra 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 (rispettivamente 18%, 21% e 30%), quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti epilettiche in trattamento con acido valproico. In entrambi gli studi, Topiramato (50-200 mg/die in volontarie sane e 200-800 mg/die in pazienti con epilessia) non ha inciso significativamente sull'esposizione a NET. Benché vi fosse una riduzione dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 200 e 800 mg/die (in pazienti con epilessia), non è stata osservata alcuna variazione

significativa dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 50 e 200 mg/die (in volontarie sane). Non è nota la rilevanza clinica delle variazioni riscontrate. Nelle pazienti che assumono 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 a base di estrogeni deve essere chiesto 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) in corso di 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) a seguito 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 fra 1 e 6 mg/die) (16% e 33% dell'AUC allo *steady state*, rispettivamente alle dosi di 250 e 400 mg/die). 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 a 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 eventi avversi rispetto a prima dell'introduzione di topiramato (rispettivamente 90% e 54%). Gli eventi avversi riportati con maggiore 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 idroclorotiazide (25 mg ogni 24h) e di topiramato (96 mg ogni 12h), 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 a 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 allo *steady-state* di HCTZ 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 di topiramato nel plasma, quando metformina è stata assunta da sola o in contemporanea a topiramato. I risultati di questo studio hanno indicato che i valori medi di C_{max} e AUC_{0-12h} di metformina sono aumentati 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. La significatività clinica dell'effetto di topiramato sul profilo farmacocinetico di metformina non è chiara. La *clearance* plasmatica dopo dose orale di topiramato pare ridursi quando somministrato con metformina. Non si conosce l'entità della variazione della *clearance*. La significatività clinica dell'effetto di metformina sul profilo farmacocinetico di topiramato non è chiara.

Quando Topiramato viene aggiunto o tolto a pazienti in trattamento con metformina, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario per il controllo adeguato dello stato 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 singolarmente e associati. In assenza di alterazioni di $C_{max,ss}$, è stata osservata una riduzione del 15% nell' $AUC_{\tau,ss}$ di pioglitazone. Questo risultato non era statisticamente significativo. Inoltre, è stata osservata una riduzione del 13% della $C_{max,ss}$ e del 16% dell' $AUC_{\tau,ss}$ rispettivamente dell'idrossi-metabolita attivo, oltre a un calo del 60% in entrambi i parametri del cheto-metabolita attivo. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati.

Quando Topiramato viene aggiunto al trattamento con pioglitazone, o quando pioglitazone è aggiunto alla terapia con Topiramato, è opportuno porre molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti, per un adeguato controllo dello stato 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 sola e contemporaneamente a 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 cosomministrazione di gliburide.

Quando topiramato è aggiunto alla terapia con gliburide, o quando gliburide è aggiunta alla terapia con topiramato, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti, per un adeguato controllo dello stato della malattia diabetica.

Altre forme di interazione

Sostanze che predispongono alla nefrolitiasi

Topiramato, quando usato insieme ad altre sostanze che predispongono alla nefrolitiasi, può aumentare il rischio di nefrolitiasi. Con l'impiego di Topiramato, devono essere evitate sostanze di questo tipo, poiché possono determinare un ambiente fisiologico che aumenta il rischio di formazione di calcoli renali.

Acido valproico

La somministrazione concomitante di topiramato e acido valproico è stata associata a iperammoniemia con o senza encefalopatia in pazienti che avevano tollerato entrambi i farmaci assunti singolarmente. Nella maggior parte dei casi, i segni e i sintomi si sono attenuati dopo la sospensione di ciascuno dei due farmaci. Questa reazione avversa non è dovuta ad un'interazione farmacocinetica. Non è stata stabilita un'associazione tra iperammoniemia e topiramato in monoterapia o in cosomministrazione con altri antiepilettici.

Studi aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Sono stati condotti studi clinici per valutare le possibili interazioni del profilo farmacocinetico fra topiramato e altri farmaci. Di seguito sono riassunte le variazioni di C_{max} o AUC conseguenti a tali interazioni. La seconda colonna (concentrazioni del farmaco concomitante) descrive ciò che accade alla concentrazione del farmaco concomitante elencato nella prima colonna, dopo l'aggiunta di topiramato. La terza colonna (concentrazione di topiramato) descrive il modo in cui la cosomministrazione di un farmaco elencato nella prima colonna modifica la concentrazione di topiramato.

Sintesi dei risultati da studi clinici aggiuntivi di interazione farmacocinetica

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 12h)	aumento del 9% e del 16% di C _{max} , aumento del 9% e del 17% di AUC (propranololo 40 ed 80 mg ogni 12h rispettivamente)
Sumatriptan (orale e sottocutaneo)	↔	NS
Pizotifene	↔	↔
Diltiazem	diminuzione del 25% di AUC di diltiazem e riduzione del 18% di DEA, e ↔ per DEM*	aumento del 20% di AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	aumento del 16% di AUC (TPM 50 mg ogni 12h)	↔

^a i valori % sono le variazioni di C_{max} o AUC medi in trattamento, rispetto alla monoterapia

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

NS = Non studiato

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

^b Aumento del 14% di AUC di flunarizina in soggetti in terapia con sola flunarizina.

L'aumento dell'esposizione può essere attribuita all'accumulo durante il raggiungimento dello *steady state*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati provenienti dal registro sulla gravidanza del Regno Unito e dal registro gravidanza e farmaci antiepilettici del Nord America (NAAED) indicano che i bambini esposti alla monoterapia con topiramato durante il primo trimestre di gravidanza hanno un aumentato rischio di malformazioni congenite (ad esempio, difetti craniofacciali come labbro leporino/palatoschisi, ipospadia, e anomalie che coinvolgono vari apparati). I dati del Registro NAAED sulla gravidanza per il Topiramato in monoterapia hanno mostrato un'incidenza circa 3 volte più alta di malformazioni congenite maggiori, rispetto al gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici. Inoltre, c'è stata una maggiore prevalenza di nati sottopeso (< 2500 grammi) a seguito di trattamento con Topiramato rispetto al gruppo di riferimento.

Inoltre, i dati ottenuti da questi registri e altri studi suggeriscono che, rispetto alla monoterapia, ci può essere un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione.

Alle donne in età fertile è raccomandato di adottare adeguate misure contraccettive.

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 Epilessia

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

Indicazione Profilassi dell'Emicrania

Topiramato è controindicato in gravidanza, e nelle donne in età fertile che non facciano uso di un efficace metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.3 e 4.5 Interazioni con i contraccettivi orali).

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

Topiramato agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, capogiri o altri sintomi analoghi. Può inoltre causare disturbi visivi e/o vista offuscata. 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 farmaco.

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di topiramato è stata valutata dal *database* di studi clinici, costituito da 4.111 pazienti (3.182 in terapia con topiramato e 929 con placebo) che hanno preso parte a 20 studi in doppio cieco e 2.847 pazienti arruolati in 34 studi in aperto, rispettivamente con topiramato come trattamento aggiuntivo 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) erano di grado da lieve a moderato. Le ADR identificate negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (indicate da un “*”), 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 da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Non nota impossibile stabilire la frequenza dai 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 espressivo, insonnia, coordinazione anomala, disturbo dell'attenzione, capogiro, disartria, disgeusia, ipoestesia, letargia, compromissione della memoria, nistagmo, parestesia, sonnolenza, tremore, diplopia, vista offuscata, diarrea, nausea, affaticamento, irritabilità e calo ponderale.

Pazienti pediatrici

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

- Eosinofilia,
- Iperattività psicomotoria,
- Vertigini,
- Vomito,
- Ipertermia,
- Piressia,
- Difficoltà di apprendimento.

Tabella 1: Topiramato: reazioni avverse da farmaco

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Esami diagnostici	Calo ponderale	Aumento ponderale*	Presenza di cristalli nelle urine, test dell'andatura a tandem anormale, riduzione della conta leucocitaria	Riduzione della concentrazione di bicarbonato nel sangue	
Patologie cardiache			Bradicardia, bradicardia sinusale, palpitazioni		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia eosinofilia,	Neutropenia*	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia, sonnolenza, capogiro	Disturbo dell'attenzione, compromission e della memoria, amnesia,	Riduzione dello stato di coscienza, convulsioni da grande male, difetti del	Aprassia, disordini del ritmo circadiano del sonno, iperestesia,	

disturbi cognitivi, compromission e mentale, capacità psicomotorie compromesse, convulsioni, coordinazione anomala, tremore, letargia, ipoestesia, nistagmo, disgeusia, disturbi dell'equilibrio, disartria, tremore intenzionale, sedazione,	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, perdita sensoriale, parosmia, sindrome cerebellare, disestesia, ipogeusia, stupore, goffaggine, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periferica, presincope, distonia, formicolio	iposmia, anosmia, tremore essenziale, acinesia, mancata risposta agli stimoli
---	---	--

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'accomodazione, alterazione della percezione 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 respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, congestione nasale, rinorrea	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, dolorabilità addominale, ipersecrezione salivare, dolore		

		alla bocca, alitosi, glossodinia		
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 della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, rash, 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	Necrosi Epidermica tossica*
Patologie del sistema muscoloscheletr o e del tessuto connettivo	Artralgia, spasmi muscolari, mialgia, mioclonie muscolari, debolezza muscolare, dolore muscoloschelet rico toracico	Gonfiore articolare*, rigidità muscoloscheletr ica, dolore al fianco, affaticamento muscolare	Fastidio agli arti*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, riduzione dell'appetito	Acidosi metabolica, ipocaliemia, aumento dell'appetito, polidipsia	Acidosi iperclorémica	
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite*			

Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica, ipotensione, rossore, vampate di calore	Fenomeno di Raynaud
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Piressia, astenia, irritabilità, disturbi dell'andatura, sensazione anormale, malessere	Ipertermia, sete, malessere similinfluenzale*, pigrizia, sensazione di freddo alle estremità, sensazione di ubriachezza, sensazione di estremo nervosismo	Edema facciale, calcinosi
Circostanze sociali			Difficoltà di apprendimento	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Edema allergico*, edema congiunti vale*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, disfunzione sessuale	
Disturbi psichiatrici	Depressione	Bradifrenia, insonnia, disturbi del linguaggio espressivo, ansia, stato confusionale, disorientamento, aggressività, alterazioni dell'umore, agitazione, sbalzi d'umore, umore depresso, ira, comportamento anormale	Ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, allucinazioni, disturbi psicotici, allucinazioni uditive, allucinazioni visive, apatia, mancanza di conversazione spontanea, disturbo del sonno, instabilità affettiva, diminuzione	Mania, anorgasmia, disturbo di panico, disturbo nell'eccitamento o sessuale, sentimento di disperazione*, orgasmo anormale, ipomania, diminuzione dell'orgasmo

della libido,
incapacità a
stare fermi,
pianto, disfemia,
umore euforico,
paranoia,
perseverazione,
attacchi di
panico,
lacrimevolezza,
disturbi nella
lettura, insonnia
iniziale,
insensibilità
affettiva,
pensiero
anormale,
perdita della
libido,
indifferenza,
insonnia
intermedia,
distraibilità,
risveglio
mattutino
precoce,
reazione di
panico, umore
elevato

* identificata come ADR da segnalazioni spontanee post-marketing. La frequenza è stata calcolata in base ai dati degli studi clinici.

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, deficit delle capacità mentali, letargia, coordinazione anomala, stupore, ipotensione, dolore addominale, agitazione, capogiro e depressione. Nella maggior parte dei casi, le conseguenze cliniche non sono state gravi, ma sono stati riportati casi di decesso a seguito di sovradosaggio con farmaci multipli, incluso topiramato.

Il sovradosaggio di topiramato può provocare acidosi metabolica grave (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 topiramato. si deve istituire un trattamento di supporto appropriato 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: 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 antiepilettici e di profilassi dell'emicrania è sconosciuto. 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.

Dal momento che 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-Daspartato (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'anidraasi carbonica. Questo effetto farmacologico è però ben più modesto di quello di acetazolamide, noto inibitore dell'anidraasi 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 (*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 (*spontaneous epileptic rat* - SER) 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.

Crisi di assenza

I risultati di due studi (CAPSS-326 e TOPMAT-ABS-001) sulle assenze hanno dimostrato che il trattamento con topiramato non riduce la frequenza delle crisi di assenza.

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.

Topiramato non è un potente induttore degli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci, può essere somministrato indipendentemente dai pasti ed il monitoraggio routinario delle concentrazioni plasmatiche di

topiramato non è necessario. Negli studi clinici, non è stata dimostrata alcuna relazione consistente fra le concentrazioni plasmatiche e l'efficacia o gli eventi avversi.

Assorbimento

Topiramato è assorbito bene e rapidamente. Dopo la somministrazione orale di 100 mg di topiramato in soggetti sani, è stata raggiunta la 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 linea generale, il 13-17% di topiramato è legato alle proteine plasmatiche. È stata osservata una ridotta capacità di legame per topiramato in/su eritrociti che è 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 0,8 e 0,55 l/kg per una dose unica, nell'intervallo 100-1200 mg. È stato riscontrato un effetto del sesso sul volume di distribuzione, con valori nelle femmine pari a circa il 50% di quelli nei maschi. Questo è stato attribuito alla più alta percentuale di grasso corporeo nelle pazienti di sesso femminile, senza conseguenze cliniche.

Metabolismo

Topiramato non è estensivamente metabolizzato nei volontari sani (~20%). È metabolizzato fino al 50% in 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, isolati, caratterizzati e identificati nel plasma, urine e feci nell'uomo. Ogni metabolita rappresenta meno del 3% della radioattività totale escreta dopo somministrazione di ^{14}C - topiramato. Due metaboliti, che mantengono 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 ^{14}C -topiramato è escreto immodificato nelle urine entro 4 giorni. Dopo somministrazioni di topiramato da 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, con un significativo aumento della *clearance* renale di topiramato. Complessivamente, la *clearance* plasmatica nell'uomo è di circa 20 - 30 ml/min dopo la somministrazione orale.

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

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

La *clearance* plasmatica e renale di topiramato sono diminuite nei pazienti con funzionalità renale compromessa (CLCR ≤ 60 ml/min) e la *clearance* plasmatica è ridotta nei pazienti con patologie renali allo stadio terminale. Conseguentemente, 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 nella norma. Topiramato è efficacemente eliminato dal plasma mediante emodialisi.

La *clearance* plasmatica di topiramato è ridotta nei pazienti con disfunzione epatica di grado da moderato a grave.

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

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

Analogamente agli adulti in terapia aggiuntiva, la farmacocinetica di topiramato è lineare anche nei bambini, con una *clearance* indipendente dalla dose e concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* che aumentano proporzionalmente alla dose. Tuttavia, i bambini possiedono una *clearance* più elevata e una più breve emivita di eliminazione. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di topiramato, a parità di dosaggio (mg/kg) somministrato, possono essere inferiori nei bambini rispetto agli adulti.

Come per gli 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 sul padre e sulla madre 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, topiramato ha mostrato 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 sulla madre. I numeri complessivi di malformazioni fetali nei topi aumentavano 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) erano osservati 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 si notava 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 erano simili a quelli visti con gli inibitori dell'anidasi carbonica, i quali non sono stati associati a malformazioni nel genere umano. Effetti sulla crescita erano 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 traduceva in tossicità simili a quelle negli animali adulti (ridotto consumo di cibo con diminuzione della crescita ponderale, ipertrofia epatocellulare centrolobulare).

Non c'erano effetti rilevanti sulla crescita delle ossa lunghe (tibia) né sulla densità minerale (femore), sullo sviluppo pre-svezzamento e riproduttivo, sullo sviluppo neurologico (inclusa la valutazione della memoria e dell'apprendimento), sull'accoppiamento e la 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 Lista degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Copolimero metacrilico butilato basico
Sodio laurilsolfato
Acido stearico
Magnesio stearato
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PCTFE/PVC e Alluminio.
Sono disponibili confezioni da 10 e 60 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna particolare precauzione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in accordo con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE – Sociedade Tecnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande 2,
Abrunheira
2710-089 Sintra, Portogallo

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TOPIRAMATO TECNIMEDE “100 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister
PVC/PCTFE/PVC/Al AIC n. 039226055
TOPIRAMATO TECNIMEDE “100 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister
PVC/PCTFE/PVC/Al AIC n. 039226067

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 19 ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/06/2013

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Topiramato Tecnimede 200 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di topiramato.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 231,43 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse da 200 mg sono gialle, rotonde e convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Monoterapia negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria, e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie.

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

Topiramato è indicato negli adulti per la profilassi dell'emicrania dopo attenta valutazione delle possibili alternative terapeutiche. Topiramato non è destinato al trattamento acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generale

Si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose bassa, seguita da aumenti graduali fino alla dose efficace.

Dose e velocità del suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica.

Topiramato Tecnimede è disponibile in compresse rivestite con film. Si raccomanda di non spezzare le compresse rivestite con film.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di topiramato per ottimizzare la terapia con Topiramato Tecnimede.

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 Tecnimede come terapia aggiuntiva può richiedere un aggiustamento della dose di Topiramato Tecnimede.

Topiramato Tecnimede può essere assunto indipendentemente dai pasti.

In pazienti con o senza una storia di crisi epilettiche o di epilessia, i farmaci antiepilettici, incluso topiramato, devono essere sospesi gradualmente per minimizzare il rischio di crisi epilettiche o di un'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 topiramato a dosi fino a 100 mg/die per la profilassi dell'emicrania. Negli studi clinici pediatrici, topiramato è stato sospeso gradualmente in un periodo di 2-8 settimane.

Epilessia: monoterapia

Generale

Quando viene sospeso l'uso concomitante di farmaci antiepilettici (AED) per raggiungere la monoterapia con topiramato, occorre prendere in considerazione i potenziali effetti sul controllo delle crisi. A meno che per motivi di sicurezza non occorra sospendere improvvisamente la somministrazione dell'AED concomitante, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose di circa un terzo ogni 2 settimane.

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

Adulti

La dose e il suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Si deve iniziare con 25 mg, da somministrare alla sera, per 1 settimana. La dose deve essere, quindi, aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 25 o 50 mg/die, diviso in due somministrazioni. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli, o più distanziati nel tempo.

La dose iniziale raccomandata per la monoterapia con topiramato negli adulti è compresa tra 100 e 200 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni. La dose giornaliera massima raccomandata è di 500 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni. Alcuni pazienti con forme refrattarie di epilessia hanno tollerato la monoterapia con topiramato a dosi giornaliere di 1.000 mg. Queste raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti adulti, anziani compresi, purché non presentino malattie renali.

Popolazione pediatrica (bambini di età superiore ai 6 anni)

La dose e la velocità del suo aumento graduale nei bambini devono essere stabilite in base alla risposta clinica. Il trattamento dei bambini di età superiore ai 6 anni deve iniziare con 0,5-1 mg/kg da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose deve essere quindi aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 0,5-1 mg/kg/die, diviso in due somministrazioni. Se il bambino non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli o più distanziati nel tempo.

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

Epilessia: terapia aggiuntiva (crisi epilettiche di origine parziale, con o senza generalizzazione secondaria, crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, o crisi associate alla sindrome di Lennox- Gastaut)

Adulti

La terapia deve iniziare con 25 - 50 mg, da somministrare alla sera, per una settimana. È stato riportato l'utilizzo di dosi iniziali più basse, ma non è stato studiato sistematicamente. Successivamente, la dose deve essere aumentata di 25 - 50 mg/die a intervalli settimanali o bisettimanali e suddivisa in due somministrazioni. Alcuni pazienti possono raggiungere l'efficacia terapeutica con un'unica somministrazione giornaliera.

Negli studi clinici condotti in terapia aggiuntiva, 200 mg era la dose efficace più bassa. La dose giornaliera abituale è compresa fra 200 e 400 mg, suddivisa in due somministrazioni.

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

Popolazione pediatrica (bambini dai 2 anni di età)

La dose giornaliera totale raccomandata di Topiramato Tecnimede (topiramato) come terapia aggiuntiva varia da 5 a 9 mg/kg/die, divisa in 2 somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg (o meno, sulla base di un intervallo di 1-3 mg/kg/die), da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose deve, quindi, essere aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 1 - 3 mg/kg/die (divisi in due somministrazioni), per raggiungere la risposta clinica ottimale.

Sono state valutate dosi 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 di 100 mg/die, suddivisa in due somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg, da somministrare alla sera, per 1 settimana. La dose deve essere, quindi, aumentata con incrementi di 25 mg/die, ad intervalli settimanali. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con intervalli fra gli aggiustamenti della dose più distanziati nel tempo.

Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da una dose totale giornaliera di 50 mg/die. I 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 per un'aumentata incidenza degli effetti indesiderati.

Pazienti pediatrici

Topiramato Tecnimede (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 in popolazioni speciali di pazienti

Insufficienza renale

In pazienti con funzione renale compromessa ($CL_{CR} \leq 60$ mL/min) topiramato deve essere somministrato con cautela poiché la clearance plasmatica e quella renale di topiramato sono ridotte. I soggetti con compromissione renale nota possono richiedere un tempo superiore per raggiungere lo steady state a ciascuna dose.

In pazienti con insufficienza renale terminale, poiché topiramato è rimosso dal plasma mediante emodialisi, nei giorni in cui si esegue l'emodialisi deve essere somministrata una dose supplementare di Topiramato pari a circa la metà della dose giornaliera. La dose supplementare deve essere somministrata in frazioni separate all'inizio e al termine della procedura di emodialisi. La dose supplementare può variare in base alle caratteristiche dell'apparecchiatura usata per la dialisi.

Insufficienza epatica

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

Anziani

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

4.3 Controindicazioni

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

Per la profilassi dell'emicrania in gravidanza e nelle donne in età fertile che non facciano uso di efficaci metodi contraccettivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Come con altri farmaci 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 un'idratazione adeguata. L'idratazione può ridurre il rischio di nefrolitiasi (vedere di seguito). Un'idratazione adeguata prima e durante lo svolgimento di attività, come l'esercizio fisico o l'esposizione a temperature elevate, può ridurre il rischio di reazioni avverse correlate al calore (vedere paragrafo 4.8).

Oligoidrosi

E' stata riportata oligoidrosi (diminuzione della sudorazione) in associazione all'uso di topiramato. Una diminuzione della sudorazione ed un aumento della temperatura corporea possono manifestarsi soprattutto nei bambini piccoli quando esposti a temperature ambientali elevate.

Disturbi dell'umore/Depressione

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

Suicidio/Ideazione suicidaria

Nei pazienti trattati con antiepilettici in numerose indicazioni sono stati segnalati ideazione suicidaria e comportamento suicida. Una metanalisi di studi clinici randomizzati, controllati con placebo su farmaci 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 a disposizione non escludono la possibilità di un aumentato rischio per topiramato.

In studi clinici in doppio cieco, gli eventi correlati al suicidio (SREs: *Suicide Related Events*: 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 3 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 informati di richiedere assistenza medica nel caso in cui si manifestino segni di ideazione suicidaria o di comportamento suicida.

Nefrolitiasi

Alcuni pazienti, specialmente quelli con predisposizione alla nefrolitiasi, possono essere esposti a un più alto rischio 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 calcoli renali pregressi o un'anamnesi familiare per nefrolitiasi e ipercalciuria. Nessuno di questi fattori di rischio permette però di predire in modo attendibile la formazione di calcoli durante la terapia con topiramato. Inoltre, i pazienti che assumono altri farmaci associati a nefrolitiasi possono essere esposti a un più alto rischio.

Ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, topiramato deve essere somministrato con cautela, dato che 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 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 oftalmiche 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, il glaucoma secondario ad angolo chiuso, associato all'uso di topiramato, è stato riportato sia negli adulti sia nei bambini. Il trattamento comprende la sospensione di topiramato il più rapidamente possibile, secondo il giudizio del medico curante e l'adozione di misure adeguate per ridurre la pressione intraoculare. In genere, con queste misure la pressione intraoculare si riduce.

Un'elevata pressione intraoculare, di qualunque eziologia, se non trattata può comportare gravi conseguenze, compresa la perdita permanente della vista.

E' necessario stabilire se pazienti con disturbi dell'occhio in anamnesi debbano essere trattati con topiramato.

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 di bicarbonato sierico è dovuta all'effetto inibitorio di topiramato sull'anidasi carbonica renale. In genere, la diminuzione di bicarbonato avviene nelle prime fasi del trattamento, sebbene possa verificarsi in qualunque momento della terapia. Tale diminuzione è generalmente di grado da lieve a moderato (mediamente 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. Alcune condizioni o terapie che predispongono all'acidosi (quali patologie renali, gravi disturbi respiratori, *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 dei calcoli renali e può potenzialmente portare ad osteopenia.

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

Con la somministrazione di topiramato si raccomanda un'appropriata valutazione che includa la determinazione dei livelli di bicarbonato sierico, in funzione delle condizioni di base. Se compaiono segni o sintomi (ad esempio respiro profondo di Kussmaul, dispnea, anoressia, nausea, vomito, eccessiva stanchezza, tachicardia o aritmia) indicativi di acidosi metabolica, si raccomanda la misurazione del bicarbonato sierico.

In caso di sviluppo e persistenza dell'acidosi metabolica, bisogna considerare l'opportunità di ridurre la dose o di interrompere il trattamento con topiramato (adottando una riduzione graduale).

Topiramato deve essere usato con cautela in pazienti con condizioni o trattamenti che costituiscano 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 a una causa sottostante all'epilessia o al trattamento con antiepilettici. In letteratura sono stati riportati casi di compromissione della funzione cognitiva in adulti in trattamento con topiramato, che hanno richiesto la riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. Tuttavia, gli studi sugli esiti cognitivi in bambini in trattamento con topiramato sono insufficienti ed il suo effetto a tale riguardo deve essere ancora chiarito.

Integrazione nutrizionale

Alcuni pazienti potrebbero subire perdita di peso durante il trattamento con topiramato. Si raccomanda di monitorare i pazienti in trattamento con topiramato per la perdita di peso. Se il paziente presenta un calo ponderale durante il trattamento con topiramato, può essere presa in considerazione la somministrazione di un integratore dietetico o un aumento dell'apporto di alimenti.

Intolleranza al lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di Topiramato sugli 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*, con l'eccezione di sporadici pazienti nei quali l'aggiunta di Topiramato a fenitoina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina. Questo è probabilmente da attribuirsi all'inibizione di un'isoforma polimorfa di un enzima specifico (CYP2C19). Di conseguenza, ogni paziente in trattamento con fenitoina che mostra segni o sintomi clinici di tossicità, deve essere sottoposto al monitoraggio dei livelli di fenitoina.

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

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

Effetti di altri farmaci antiepilettici su Topiramato

Fenitoina e carbamazepina riducono la concentrazione plasmatica di topiramato. L'aggiunta o l'eliminazione di fenitoina o carbamazepina alla terapia con Topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di quest'ultimo. Questo deve essere fatto aumentando gradualmente la dose fino all'effetto clinico. L'aggiunta o l'eliminazione di 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	↔	↓
Acido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔
Fenorbitale	↔	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 = (*antiepileptic drug*) farmaci antiepilettici

Altre interazioni farmacologiche

Digossina

In uno studio a dose singola, l'area sotto la curva (AUC) della concentrazione sierica di digossina si è ridotta del 12% per la contemporanea somministrazione di Topiramato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata stabilita. Quando Topiramato è aggiunto o tolto a pazienti in terapia con digossina, si deve fare particolare attenzione al monitoraggio routinario della digossina sierica.

Farmaci depressivi dell'SNC

La somministrazione concomitante di Topiramato e alcol o altri farmaci depressivi dell'SNC non è stata valutata in studi clinici. Si raccomanda di non assumere Topiramato in concomitanza con alcol o con altri farmaci depressivi dell'SNC.

*Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)*

In caso di co-somministrazione di topiramato ed 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 ng (EE), Topiramato, somministrato a dosi comprese fra 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 (rispettivamente 18%, 21% e 30%), quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti epilettiche in trattamento con acido valproico. In entrambi gli studi, Topiramato (50-200 mg/die in volontarie sane e 200-800 mg/die in pazienti con epilessia) non ha inciso significativamente sull'esposizione a NET. Benché vi fosse una riduzione dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 200 e 800 mg/die (in pazienti con epilessia), non è stata osservata alcuna variazione significativa dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 50 e 200 mg/die (in volontarie sane). Non è nota la rilevanza clinica delle variazioni riscontrate. Nelle pazienti che assumono 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 a base di estrogeni

deve essere chiesto 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) in corso di 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) a seguito 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 fra 1 e 6 mg/die) (16% e 33% dell'AUC allo *steady state*, rispettivamente alle dosi di 250 e 400 mg/die). 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 a 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 eventi avversi rispetto a prima dell'introduzione di topiramato (rispettivamente 90% e 54%). Gli eventi avversi riportati con maggiore 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 idroclorotiazide (25 mg ogni 24h) e di topiramato (96 mg ogni 12h), 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 a 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 allo *steady-state* di HCTZ 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 di topiramato nel plasma, quando metformina è stata assunta da sola o in contemporanea a topiramato. I risultati di questo studio hanno indicato che i valori medi di C_{max} e AUC_{0-12h} di metformina sono aumentati 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. La significatività clinica dell'effetto di topiramato sul profilo farmacocinetico di metformina non è chiara. La *clearance* plasmatica dopo dose orale di topiramato pare ridursi quando somministrato con metformina. Non si conosce l'entità della variazione della *clearance*. La significatività clinica dell'effetto di metformina sul profilo farmacocinetico di topiramato non è chiara.

Quando Topiramato viene aggiunto o tolto a pazienti in trattamento con metformina, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario per il controllo adeguato dello stato 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 singolarmente e associati. In assenza di alterazioni di $C_{max,ss}$, è stata osservata una riduzione del 15% nell' $AUC_{\tau,ss}$ di pioglitazone. Questo risultato non era statisticamente significativo. Inoltre, è stata osservata una riduzione del 13% della $C_{max,ss}$ e del 16% dell' $AUC_{\tau,ss}$ rispettivamente dell'idrossi-metabolita attivo, oltre a un calo del 60% in entrambi i parametri del cheto-metabolita attivo. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati.

Quando Topiramato viene aggiunto al trattamento con pioglitazone, o quando pioglitazone è aggiunto alla terapia con Topiramato, è opportuno porre molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti, per un adeguato controllo dello stato 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 sola e contemporaneamente a 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 cosomministrazione di gliburide.

Quando topiramato è aggiunto alla terapia con gliburide, o quando gliburide è aggiunta alla terapia con topiramato, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti, per un adeguato controllo dello stato della malattia diabetica.

Altre forme di interazione

Sostanze che predispongono alla nefrolitiasi

Topiramato, quando usato insieme ad altre sostanze che predispongono alla nefrolitiasi, può aumentare il rischio di nefrolitiasi. Con l'impiego di Topiramato, devono essere evitate sostanze di questo tipo, poiché possono determinare un ambiente fisiologico che aumenta il rischio di formazione di calcoli renali.

Acido valproico

La somministrazione concomitante di topiramato e acido valproico è stata associata a iperammoniemia con o senza encefalopatia in pazienti che avevano tollerato entrambi i farmaci assunti singolarmente. Nella maggior parte dei casi, i segni e i sintomi si sono attenuati dopo la sospensione di ciascuno dei due farmaci. Questa reazione avversa non è dovuta ad un'interazione farmacocinetica. Non è stata stabilita un'associazione tra iperammoniemia e topiramato in monoterapia o in cosomministrazione con altri antiepilettici.

Studi aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Sono stati condotti studi clinici per valutare le possibili interazioni del profilo farmacocinetico fra topiramato e altri farmaci. Di seguito sono riassunte le variazioni di C_{max} o AUC conseguenti a tali interazioni. La seconda colonna (concentrazioni del farmaco concomitante) descrive ciò che accade alla concentrazione del farmaco concomitante elencato nella prima colonna, dopo l'aggiunta di topiramato. La terza colonna (concentrazione di topiramato) descrive il modo in cui la cosomministrazione di un farmaco elencato nella prima colonna modifica la concentrazione di topiramato.

Sintesi dei risultati da studi clinici aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Farmaco concomitante	Concentrazione del farmaco concomitante_a	Concentrazione di topiramato_a
-----------------------------	--	---

<i>Amitriptilina</i>	↔ 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 12h)	aumento del 9% e del 16% di C _{max} , aumento del 9% e del 17% di AUC (propranololo 40 ed 80 mg ogni 12h rispettivamente)
Sumatriptan (orale e sottocutaneo)	↔	NS
Pizotifene	↔	↔
Diltiazem	diminuzione del 25% di AUC di diltiazem e riduzione del 18% di DEA, e ↔ per DEM*	aumento del 20% di AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	aumento del 16% di AUC (TPM 50 mg ogni 12h)	↔

^a i valori % sono le variazioni di C_{max} o AUC medi in trattamento, rispetto alla monoterapia

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

NS = Non studiato

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

^b Aumento del 14% di AUC di flunarizina in soggetti in terapia con sola flunarizina.

L'aumento dell'esposizione può essere attribuita all'accumulo durante il raggiungimento dello *steady state*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati provenienti dal registro sulla gravidanza del Regno Unito e dal registro gravidanza e farmaci antiepilettici del Nord America (NAAED) indicano che i bambini esposti alla monoterapia con topiramato durante il primo trimestre di gravidanza hanno un aumentato rischio di malformazioni congenite (ad esempio, difetti craniofacciali come labbro leporino/palatoschisi, ipospadia, e anomalie che coinvolgono vari apparati). I dati del Registro NAAED sulla gravidanza per il Topiramato in monoterapia hanno mostrato un'incidenza circa 3 volte più alta di malformazioni congenite maggiori, rispetto al gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici. Inoltre, c'è stata una maggiore prevalenza di nati sottopeso (< 2500 grammi) a seguito di trattamento con Topiramato rispetto al gruppo di riferimento.

Inoltre, i dati ottenuti da questi registri e altri studi suggeriscono che, rispetto alla monoterapia, ci può essere un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione.

Alle donne in età fertile è raccomandato di adottare adeguate misure contraccettive.

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 Epilessia

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

Indicazione Profilassi dell'Emicrania

Topiramato è controindicato in gravidanza, e nelle donne in età fertile che non facciano uso di un efficace metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.3 e 4.5 Interazioni con i contraccettivi orali).

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

Topiramato agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, capogiri o altri sintomi analoghi. Può inoltre causare disturbi visivi e/o vista offuscata. 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 farmaco.

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di topiramato è stata valutata dal *database* di studi clinici, costituito da 4.111 pazienti (3.182 in terapia con topiramato e 929 con placebo) che hanno preso parte a 20 studi in doppio cieco e 2.847 pazienti arruolati in 34 studi in aperto, rispettivamente con topiramato come trattamento aggiuntivo 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) erano di grado da lieve a moderato. Le ADR identificate negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (indicate da un “*”), 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 da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Non nota impossibile stabilire la frequenza dai 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 espressivo, insonnia, coordinazione anomala, disturbo dell'attenzione, capogiro, disartria, disgeusia, ipoestesia, letargia, compromissione della memoria, nistagmo, parestesia, sonnolenza, tremore, diplopia, vista offuscata, diarrea, nausea, affaticamento, irritabilità e calo ponderale.

Pazienti pediatrici

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

- Eosinofilia,
- Iperattività psicomotoria,
- Vertigini,
- Vomito,
- Ipertermia,
- Piressia,
- Difficoltà di apprendimento.

Tabella 1: Topiramato: reazioni avverse da farmaco

Classificazione	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
sistemica organica					
Esami diagnostici	Calo ponderale	Aumento ponderale*	Presenza di cristalli nelle urine, test dell'andatura a tandem anormale, riduzione della conta leucocitaria	Riduzione della concentrazione di bicarbonato nel sangue	
Patologie cardiache			Bradicardia, bradicardia sinusale, palpitazioni		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia eosinofilia,	Neutropenia*	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia, sonnolenza, capogiro	Disturbo dell'attenzione, compromission e della memoria, amnesia, disturbi cognitivi, compromission e mentale,	Riduzione dello stato di coscienza, convulsioni da grande male, difetti del campo visivo, crisi parziali complesse, disturbi	Aprassia, disordini del ritmo circadiano del sonno, iperestesia, iposmia, anosmia, tremore essenziale,	

capacità psicomotorie compromesse, convulsioni, coordinazione anomala, tremore, letargia, ipoestesia, nistagmo, disgeusia, disturbi dell'equilibrio, disartria, tremore intenzionale, sedazione,	dell'eloquio, iperattività psicomotoria, sincope, disturbi sensoriali, ipersalivazione, ipersomnia, afasia, eloquio ripetitivo, ipocinesia, discinesia, instabilità posturale, scarsa qualità del sonno, sensazione di bruciore, perdita sensoriale, parosmia, sindrome cerebellare, disestesia, ipogeesia, stupore, goffaggine, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periferica, presincope, distonia, formicolio	acinesia, mancata risposta agli stimoli
--	--	--

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'accomoda
zione,
alterazione
della
percezione
di profondità
visiva, scotoma
scintillante,
edema
della
palpebra*,
cecità notturna,
ambliopia

Glaucoma
ad angolo
chiuso*,
maculopatia
*,
disturbo del
movimento
oculare*

Patologie

Vertigini,

Sordità, sordità

dell'orecchio e del labirinto		tinnito, dolore auricolare,	unilaterale, sordità neurosensoriale, malessere all'orecchio, compromissione dell'udito	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, congestione nasale, rinorrea	Dispnea da sforzo, ipersecrezione dei seni paranasali, disfonia	
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea	Vomito, costipazione, 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, dolorabilità addominale, ipersecrezione salivare, dolore alla bocca, alitosi, glossodinia	
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 della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, rash, prurito	Anidrosi, ipoestesia facciale, orticaria, eritema, prurito generalizzato, rash maculare, decolorazione	Sindrome di Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, odore della pelle anomalo, edema Necrolisi Epidermica tossica*

			della pelle, dermatite allergica, gonfiore al viso	periorbitale,* orticaria localizzata
Patologie del sistema muscoloscheletr o e del tessuto connettivo		Artralgia, spasmi muscolari, mialgia, mioclonie muscolari, debolezza muscolare, dolore muscoloschelet rico toracico	Gonfiore articolare*, rigidità muscoloscheletr ica, dolore al fianco, affaticamento muscolare	Fastidio agli arti*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, riduzione dell'appetito	Acidosi metabolica, ipocaliemia, aumento dell'appetito, polidipsia	Acidosi iperclorémica
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite*			
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica, ipotensione, rossore, vampate di calore	Fenomeno di Raynaud
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Piressia, astenia, irritabilità, disturbi dell'andatura, sensazione anormale, malessere	Ipertermia, sete, malessere similinfluenzale *, pigrizia, sensazione di freddo alle estremità, sensazione di ubriachezza, sensazione di estremo nervosismo	Edema facciale, calcinosi
Circostanze sociali			Difficoltà di apprendimento	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Edema allergico*, edema

congiunti
vale*

Patologie
dell'apparato
riproduttivo e
della mammella

Disfunzione
erettile,
disfunzione
sessuale

Disturbi
psichiatrici

Depressione

Bradifrenia,
insonnia,
disturbi del
linguaggio
espressivo,
ansia, stato
confusionale,
disorientament
o, aggressività,
alterazioni
dell'umore,
agitazione,
sbalzi d'umore,
umore
depresso, ira,
comportamento
anormale

Ideazione
suicidaria,
tentativo di
suicidio,
allucinazioni,
disturbi
psicotici,
allucinazioni
uditiv
e,
allucinazioni
visive, apatia,
mancanza di
conversazione
spontanea,
disturbo del
sonno,
instabilità
affettiva,
diminuzione
della libido,
incapacità a
stare fermi,
pianto, disfemia,
umore euforico,
paranoia,
perseverazione,
attacchi di
panico,
lacrimevolezza,
disturbi nella
lettura, insonnia
iniziale,
insensibilità
affettiva,
pensiero
anormale,
perdita della
libido,
indifferenza,
insonnia
intermedia,
distraibilità,
risveglio
mattutino
precoce,
reazione di
panico, umore

Mania,
anorgasmia,
disturbo di
panico,
disturbo
nell'eccitament
o
sessuale,
sentimento di
disperazione*,
orgasmo
anormale,
ipomania,
diminuzione
dell'orgasmo

elevato

* identificata come ADR da segnalazioni spontanee post-marketing. La frequenza è stata calcolata in base ai dati degli studi clinici.

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, deficit delle capacità mentali, letargia, coordinazione anomala, stupore, ipotensione, dolore addominale, agitazione, capogiro e depressione. Nella maggior parte dei casi, le conseguenze cliniche non sono state gravi, ma sono stati riportati casi di decesso a seguito di sovradosaggio con farmaci multipli, incluso topiramato.

Il sovradosaggio di topiramato può provocare acidosi metabolica grave (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 topiramato. Si deve istituire un trattamento di supporto appropriato 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: 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 antiepilettici e di profilassi dell'emicrania è sconosciuto. 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.

Dal momento che 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-Daspartato (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 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 dimostra 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 di assenza nel ratto spontaneamente epilettico (*spontaneous epileptic rat* - SER) 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.

Crisi di assenza

I risultati di due studi (CAPSS-326 e TOPMAT-ABS-001) sulle assenze hanno dimostrato che il trattamento con topiramato non riduce la frequenza delle crisi di assenza.

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.

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

Assorbimento

Topiramato è assorbito bene e rapidamente. Dopo la somministrazione orale di 100 mg di topiramato in soggetti sani, è stata raggiunta la 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 ¹⁴C è stata almeno dell'81%. Il cibo non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla biodisponibilità di topiramato.

Distribuzione

In linea generale, il 13-17% di topiramato è legato alle proteine plasmatiche. È stata osservata una ridotta capacità di legame per topiramato in/su eritrociti che è 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 0,8 e 0,55 l/kg per una dose unica, nell'intervallo 100-1200 mg. È stato riscontrato un effetto del sesso sul volume di distribuzione, con valori nelle femmine pari a circa il 50% di quelli nei maschi. Questo è stato attribuito alla più alta percentuale di grasso corporeo nelle pazienti di sesso femminile, senza conseguenze cliniche.

Metabolismo

Topiramato non è estensivamente metabolizzato nei volontari sani (~20%). E' metabolizzato fino al 50% in 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, isolati, caratterizzati e identificati nel plasma, urine e feci nell'uomo. Ogni metabolita rappresenta meno del 3% della radioattività totale escreta dopo somministrazione di ¹⁴C - topiramato . Due

metaboliti, che mantengono 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 è escreto immodificato nelle urine entro 4 giorni. Dopo somministrazioni di topiramato da 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, con un significativo aumento della *clearance* renale di topiramato. Complessivamente, la *clearance* plasmatica nell'uomo è di circa 20 - 30 ml/min dopo la somministrazione orale.

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

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

La *clearance* plasmatica e renale di topiramato sono diminuite nei pazienti con funzionalità renale compromessa (CLCR ≤60 ml/min) e la *clearance* plasmatica è ridotta nei pazienti con patologie renali allo stadio terminale. Conseguentemente, 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 nella norma. Topiramato è efficacemente eliminato dal plasma mediante emodialisi.

La *clearance* plasmatica di topiramato è ridotta nei pazienti con disfunzione epatica di grado da moderato a grave.

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

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

Analogamente agli adulti in terapia aggiuntiva, la farmacocinetica di topiramato è lineare anche nei bambini, con una *clearance* indipendente dalla dose e concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* che aumentano proporzionalmente alla dose. Tuttavia, i bambini possiedono una *clearance* più elevata e una più breve emivita di eliminazione. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di topiramato, a parità di dosaggio (mg/kg) somministrato, possono essere inferiori nei bambini rispetto agli adulti.

Come per gli 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 sul padre e sulla madre 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, topiramato ha mostrato 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 sulla madre. I numeri complessivi di malformazioni fetali nei topi aumentavano 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) erano osservati 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 si notava 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 erano simili a quelli visti con gli inibitori dell'anidrasa carbonica, i quali non sono stati associati a malformazioni nel genere umano. Effetti sulla crescita erano 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 traduceva in tossicità simili a quelle negli animali adulti (ridotto consumo di cibo con diminuzione della crescita ponderale, ipertrofia epatocellulare centrolobulare).

Non c'erano effetti rilevanti sulla crescita delle ossa lunghe (tibia) né sulla densità minerale (femore), sullo sviluppo pre-svezzamento e riproduttivo, sullo sviluppo neurologico (inclusa la valutazione della memoria e dell'apprendimento), sull'accoppiamento e la 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 Lista degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Copolimero metacrilico butilato basico
Sodio laurilsolfato
Acido stearico
Magnesio stearato
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PCTFE/PVC e Alluminio.

Sono disponibili confezioni da 10 e 60 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna particolare precauzione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in accordo con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE – Sociedade Tecnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande 2,

Abrunheira

2710-089 Sintra, Portogallo

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TOPIRAMATO TECNIMEDE “200 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister
PVC/PCTFE/PVC/Al AIC n. 039226081

TOPIRAMATO TECNIMEDE “200 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister
PVC/PCTFE/PVC/Al AIC n. 039226079

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 19 ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/06/2013