

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Topiramato Zentiva 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di topiramato.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 28,405 mg di lattosio.

Topiramato Zentiva 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 50 mg di topiramato.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 56,810 mg di lattosio.

Topiramato Zentiva 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 100 mg di topiramato.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 113,62 mg di lattosio.

Topiramato Zentiva 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 200 mg di topiramato.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 227,24 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film rotonde, biconvesse con i margini smussati.

Topiramato Zentiva 25 mg compresse rivestite con film

Le compresse bianche hanno impresso TP su un lato e 25 sull'altro lato.

Topiramato Zentiva 50 mg compresse rivestite con film

Le compresse giallo chiaro hanno impresso TP su un lato e 50 sull'altro lato.

Topiramato Zentiva 100 mg compresse rivestite con film

Le compresse giallo scuro hanno impresso TP su un lato e 100 sull'altro lato.

Topiramato Zentiva 200 mg compresse rivestite con film

Le compresse rosse hanno impresso TP su un lato e 200 sull'altro lato.

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 di titolazione devono essere stabiliti in base alla risposta clinica.

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

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche per ottimizzare la terapia con topiramato. 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 come terapia aggiuntiva può richiedere un aggiustamento della dose di topiramato.

Topiramato Zentiva 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 dell'AED che viene co-somministrato 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, può essere necessaria una riduzione della dose di Topiramato Zentiva.

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, divisa 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, purchè 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, divisa 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, ad intervalli settimanali o bisettimanali, e assunta in due dosi separate. 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, purchè non presentino malattie renali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (bambini dai 2 anni di età)

La dose giornaliera totale raccomandata di 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 (somministrata in due dosi separate), fino a 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, somministrati in due dosi separate. 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 possono 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 Zentiva 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.

Compromissione della funzionalità renale

In pazienti con funzione renale compromessa ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) topiramato deve essere somministrato con cautela poiché la clearance plasmatica e quella renale di topiramato sono ridotte. I soggetti con compromissione della funzionalità renale nota possono richiedere un tempo superiore per raggiungere lo stato stazionario a ciascuna dose. Si raccomanda di somministrare metà della dose iniziale abituale e della dose di mantenimento (vedere paragrafo 5.2).

In pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, deve essere somministrata una dose supplementare di topiramato pari a circa la metà della dose giornaliera nei giorni in cui si esegue l'emodialisi, poiché topiramato è rimosso dal plasma mediante emodialisi. 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 (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Topiramato deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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 d'impiego

In situazioni nelle quali sia necessario, da un punto di vista medico, sospendere rapidamente il 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 osservata oligoidrosi (diminuzione della sudorazione) in associazione all'uso di topiramato. Una diminuzione della sudorazione ed una ipertermia (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/pensiero suicida

Nei pazienti trattati con antiepilettici in numerose indicazioni sono stati segnalati la comparsa di pensieri e comportamenti suicidi. Una metanalisi di studi clinici randomizzati, controllati con placebo su farmaci antiepilettici, ha dimostrato un lieve aumento del rischio di pensiero e di comportamento suicida. Non è noto quale sia il meccanismo di questo aumento del rischio e i dati a disposizione non escludono la possibilità di un aumentato rischio indotto da topiramato.

In studi clinici in doppio cieco, gli eventi correlati al suicidio (SREs: Suicide Related Events: pensiero suicida, 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 pensiero e comportamento suicida, e si deve considerare un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si occupa di loro) devono essere informati della necessità di richiedere assistenza medica nel caso in cui si manifestino segni di pensiero o 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 renale

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

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 ad angolo chiuso secondario

In pazienti trattati con topiramato, è stata segnalata una sindrome da miopia acuta associata a glaucoma ad angolo chiuso secondario. 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. Può o meno essere presente midriasi. Questa sindrome può essere associata a versamento sopraciliare, che comporta uno spostamento in avanti del cristallino e dell'iride, con glaucoma ad angolo chiuso secondario. I sintomi compaiono generalmente entro il primo mese di terapia con topiramato. Contrariamente al glaucoma ad angolo chiuso primario, che si verifica raramente al di sotto dei 40 anni, il glaucoma ad angolo chiuso secondario, associato all'uso di topiramato, è stato osservato sia negli adulti sia nei pazienti pediatrici. 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 una storia di disturbi dell'occhio 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'anidrasi 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.

Durante la somministrazione di topiramato si raccomanda un'appropriata valutazione che includa i livelli di bicarbonato sierico, in funzione delle condizioni di base. Se sono presenti segni o sintomi (come ad esempio il respiro profondo di Kussmaul, dispnea, anoressia, nausea, vomito, eccessiva stanchezza, tachicardia o aritmia) che indicano acidosi metabolica è raccomandata 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 delle funzioni cognitive

La compromissione delle funzioni cognitive nell'epilessia è multifattoriale e può essere determinata da cause eziologiche latenti, dall'epilessia o dal trattamento con antiepilettici. Sono stati riportati in letteratura casi di compromissione delle funzioni cognitive in pazienti adulti in terapia con topiramato che hanno richiesto una riduzione del dosaggio o un'interruzione del trattamento. Tuttavia studi relativi alla valutazione della capacità cognitiva in bambini trattati con topiramato sono insufficienti e gli effetti del farmaco a tal riguardo necessitano di ulteriori chiarimenti.

Integrazione nutrizionale

Alcuni pazienti possono andare incontro a 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 Zentiva contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 stato stazionario, 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 stato stazionario di lamotrigina a dosi di topiramato comprese fra 100 e 400 mg/die. Inoltre, non è stata osservata alcuna variazione della concentrazione plasmatica allo stato stazionario 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 co-somministrati	Concentrazione di AED	Concentrazione di topiramato
Fenitoina	** □	□
Carbamazepina (CBZ)	□	□
Acido valproico	□	□
Lamotrigina	□	□
Fenorbitale	□	NS
Primidone	□	NS

□ = nessun effetto sulla concentrazione plasmatica (variazione ≤ 15%)

** = aumento delle concentrazioni plasmatiche in singoli pazienti

□ = riduzione delle concentrazioni plasmatiche

NS = Non studiato

AED = farmaci antiepilettici

Interazioni con altri medicinali

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 del SNC

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

Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)

Un rischio di riduzione delle concentrazioni plasmatiche con conseguente perdita di efficacia può essere osservato in caso di co-somministrazione di topiramato ed Erba di San Giovanni. 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 combinato contenente noretisterone (NET) 1 mg + etinilestradiolo 35 µg (EE), il 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 topiramato pari a 200, 400 e 800 mg/die (rispettivamente del 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. Benchè vi fosse una riduzione dose-dipendente nell'esposizione di 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 farmaco-farmaco, 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 del risperidone (somministrato a dosi comprese fra 1 e 6 mg/die) rispettivamente del 16% e del 33% dell'AUC allo stato stazionario, 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 l'associazione 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 farmaco-farmaco, condotto in volontari sani, ha valutato la farmacocinetica allo stato stazionario 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} del 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 stato stazionario 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 farmaco-farmaco, condotto in volontari sani, ha valutato il profilo farmacocinetico di metformina e di topiramato nel plasma allo stato stazionario, quando metformina è stata assunta da sola o insieme al topiramato. I risultati di questo studio hanno indicato che i valori medi di C_{max} e AUC_{0-12h} relativi alla metformina sono aumentati rispettivamente del 18% e del 25%, mentre la CL/F (biodisponibilità) 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 farmaco-farmaco, condotto in volontari sani, ha valutato la farmacocinetica di topiramato e pioglitazone allo stato stazionario, quando somministrati singolarmente e in associazione. 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 farmaco-farmaco, condotto in pazienti con diabete di tipo 2, ha valutato la farmacocinetica allo stato stazionario di gliburide (5 mg/die) somministrata 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 del topiramato allo stato stazionario non è stato influenzato dalla co-somministrazione di gliburide.

Quando il topiramato è aggiunto alla terapia con gliburide, o quando la 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.

Il 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 co-somministrazione con altri antiepilettici.

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

Studi aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Sono stati condotti studi clinici per valutare le possibili interazioni farmacocinetiche 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 co-somministrazione 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) ^b	□

^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 $\leq 15\%$) 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 stato stazionario.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

Indicazione Epilessia

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

Indicazione Profilassi dell'Emicrania

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

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

Topiramato esercita un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

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.

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 clinici in doppio cieco e 2.847 pazienti arruolati in 34 studi clinici in aperto, rispettivamente con topiramato come trattamento aggiuntivo per crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, crisi epilettiche ad esordio parziale, 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 $< 1/100$
Raro	da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

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

Popolazione pediatrica

Le ADRs 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 iperclorémica
- ipokaliemia
- comportamento anomalo
- aggressività
- apatia
- insonnia iniziale
- pensiero suicida disturbo dell'attenzione
- letargia
- disturbo del ritmo circadiano del sonno
- scarsa qualità del sonno
- aumento della lacrimazione
- bradicardia sinusale
- sentirsi strano
- disturbo dell'andatura

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

- eosinofilia
- iperattività psicomotoria
- vertigini
- vomito
- ipertermia
- ipertensione
- difficoltà di apprendimento.

Tabella 1: Topiramato reazioni avverse da farmaco

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota

Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite*				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia eosinofilia	Neutropenia*	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			Edema allergico*, edema congiuntivale*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, riduzione dell'appetito	Acidosi metabolica, ipocaliemia, aumento dell'appetito, polidipsia	Acidosi ipercloremica	
Disturbi psichiatrici	Depressione	Bradifrenia, insonnia, disturbi del linguaggio espressivo, ansia, stato confusionale, disorientamento, aggressività, alterazioni dell'umore, agitazione, sbalzi d'umore, umore depresso, collera, comportamento anormale	<p>pensiero suicida, tentativo di suicidio, allucinazioni, disturbi psicotici, allucinazioni uditive, 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, lacrimosità, disturbi nella lettura, insonnia iniziale, insensibilità affettiva, pensiero anormale, perdita della libido, svogliatezza, insonnia intermedia, distraibilità, risveglio mattutino precoce, reazione di panico, umore elevato</p>	Mania, disturbo di panico, sentimento di disperazione*, ipomania,	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia, sonnolenza, capogiro	Disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria, amnesia, disturbi cognitivi, compromissione	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, acinesia, mancata	

		mentale, capacità psicomotorie compromesse, convulsioni, coordinazione anormale, tremore, letargia, ipoestesia, nistagmo, disgeusia, disturbi dell'equilibrio, disartria, tremore intenzionale, sedazione	dell'eloquio, iperattività psicomotoria, sincope, disturbi sensoriali, scialorrea, 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	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 e, 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 cardiache			Bradycardia, bradicardia sinusale, palpitazioni		
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica, ipotensione, rossore, vampate di calore	Fenomeno di Raynaud	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, congestione nasale, rinorrea, tosse*	Dispnea da sforzo, ipersecrezione dei seni paranasali, disfonia		
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea	Vomito, stipsi, dolore all'addome 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 addominale epigastrico, dolorabilità addominale, ipersecrezione salivare, dolore alla bocca, alitosi, glossodinia		
Patologie epatobiliari				Epatite, insufficienza epatica	
Patologie della		Alopecia,	Anidrosi, ipoestesia	Sindrome di	Necrolisi

cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea, prurito	facciale, orticaria, eritema, prurito generalizzato, eruzione cutanea maculare, decolorazione della pelle, dermatite allergica, gonfiore al viso	Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, odore della pelle anormale, edema periorbitale*, orticaria localizzata	epidermica tossica*
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, spasmi muscolari, mialgia, mioclonie muscolari, debolezza muscolare, dolore muscolo scheletrico toracico	Gonfiore articolare*, rigidità muscoloscheletrica, dolore al fianco, affaticamento muscolare	Fastidio agli arti*	
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi, pollachiuria, disuria	Calcoli urinari, incontinenza urinaria, ematuria, incontinenza, urgenza di minzione, colica renale, dolore renale	Calcoli ureterici, acidosi tubulare renale*	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, disfunzione sessuale		

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Piressia, astenia, irritabilità, disturbi dell'andatura, sensazione anormale, malessere	Ipertermia, sete, malessere simil-influenzale*, pigrizia, sensazione di freddo alle estremità, sensazione di ubriachezza, sensazione di estremo nervosismo	Edema facciale, calcinosi	
Esami diagnostici	Diminuzione del peso	Aumento del peso*	Presenza di cristalli nelle urine, test dell'andatura a tandem anormale, riduzione della conta leucocitaria, aumento degli enzimi epatici	Riduzione della concentrazione di bicarbonato nel sangue	
Circostanze sociali			Difficoltà di apprendimento		

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio di topiramato. I segni e i sintomi comprendevano convulsioni, sonnolenza, disturbi dell'eloquio, vista offuscata, diplopia, 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. E' 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. PROPRIETA' 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-D-aspartato (NMDA) a livello del sottotipo di recettore NMDA. Questi effetti di topiramato erano dipendenti dalla concentrazione, in un range compreso fra 1 μ M e 200 μ M, con attività minima osservata nell'intervallo 1 μ M - 10 μ M.

Topiramato inibisce inoltre alcuni isoenzimi dell'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 assenze

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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. E' 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 100-1.200 mg. E' 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 ^{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. E' 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 stato stazionario. 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 di grado moderato e grave ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). Conseguentemente, per una determinata dose, si prevedono concentrazioni plasmatiche di topiramato allo stato stazionario più elevate nei pazienti con funzionalità renale compromessa rispetto a quelli con funzionalità renale nella norma. In aggiunta, i pazienti con insufficienza renale richiederanno un tempo più lungo per il raggiungimento dello stato stazionario a

ciascuna dose. Nei pazienti con insufficienza renale moderata e grave, è raccomandata metà della dose iniziale e il mantenimento della dose.

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

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

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 stato stazionario 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'anidrasi 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 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

- *Lattosio monoidrato*
- *Amido pregelatinizzato (per es. amido di patata)*
- *Cellulosa microcristallina*
- *Croscarmellosa sodica*
- *Magnesio stearato*

Rivestimento della compressa:

25 mg

- *Ipromellosa*
- *Titanio diossido (E171)*
- *Macrogol 6000*

50 mg

- *Opadry giallo 03F52057 [ipromellosa, macrogol 8000, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172)]*

100 mg

- *Opadry giallo 03F52056 [ipromellosa, macrogol 8000, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172)]*

200 mg

- *Opadry rosa 03F54045 [ipromellosa, macrogol 8000, titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172)]*

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni per Topiramato Zentiva 25 mg compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio e per Topiramato Zentiva 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg compresse rivestite con film in flaconi HDPE.
3 anni per Topiramato Zentiva 50 mg, 100 mg e 200 mg compresse rivestite con film in blister alluminio/alluminio.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Topiramato Zentiva compresse rivestite con film sono disponibili in blister alluminio/aluminio in confezioni da 14, 20, 28, 50, 60, 100 e 200 compresse rivestite con film o in flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) forniti in scatole di cartone in confezioni da 14, 60, 200 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Il contenitore contiene capsule essiccanti.

6.6 Precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio, 37/b
20158 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Topiramato Zentiva 25 mg compresse rivestite con film

14 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475012
20 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475024
28 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475036
50 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475048
60 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475051
100 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475063
200 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475075
14 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475087
60 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475099
200 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475101

Topiramato Zentiva 50 mg compresse rivestite con film

14 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475113
20 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475125
28 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475137
50 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475149
60 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475152
100 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475164
200 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475176
14 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475188
60 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475190
200 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475202

Topiramato Zentiva 100 mg compresse rivestite con film

14 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475214
20 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475226
28 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475238
50 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475240
60 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475253
100 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475265
200 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475277
14 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475289
60 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475291
200 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475303

Topiramato Zentiva 200 mg compresse rivestite con film

14 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475315
20 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475327
28 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475339
50 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475341
60 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475354
100 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475366
200 compresse in blister Al/Al	AIC n. 038475378
14 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475380
60 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475392
200 compresse in flacone HDPE	AIC n. 038475404

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 1401 del 19 ottobre 2009 – Supplemento ordinario n. 205 alla Gazzetta Ufficiale n. 262 del 10 novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO