

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Topamax[®], 25 mg, film tablete

Δ

Topamax[®], 50 mg, film tablete

Δ

Topamax[®], 100 mg, film tablete

INN: topiramat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Topamax, 25 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 25 mg topiramata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 30,85 mg laktoza, monohidrata.

Topamax, 50 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 50 mg topiramata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 61,70 mg laktoza, monohidrata.

Topamax, 100 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 100 mg topiramata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 123,40 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Topamax, 25 mg, film tablete:

Okrugle, bele film tablete, sa utisnutom oznakom „TOP” sa jedne strane i „25” sa druge strane.

Topamax, 50 mg, film tablete:

Okrugle, svetlo žute film tablete, sa utisnutom oznakom „TOP” sa jedne strane i „50” sa druge strane.

Topamax, 100 mg, film tablete:

Okrugle, žute film tablete, sa utisnutom oznakom „TOP” sa jedne strane i „100” sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Topamax je indikovano kao monoterapija kod odraslih, adolescenata i dece starije od 6 godina sa parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije, i primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima.

Lek Topamax je indikovano kao dopunska terapija kod dece uzrasta od 2 godine ili starije, adolescenata i odraslih sa parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije ili sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima i za terapiju napada udruženih sa *Lennox-Gastaut*-ovim sindromom.

Lek Topamax je indikovano za profilaksu migrene kod odraslih osoba nakon pažljive evaluacije drugih terapijskih opcija. Topiramat nije namenjen za terapiju akutnog stanja bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučuje se da se terapija započne sa malom dozom, nakon čega se vrši titracija do efektivne doze. Dozu i stepen titracije odrediti na osnovu kliničkog odgovora.

Kako bi se postigao optimalan terapijski efekat leka Topamax, nije neophodno praćenje koncentracije topiramata u plazmi. U retkim slučajevima će možda biti potrebno prilagođavanje doze fenitoina prilikom uvođenja topiramata u terapiju, da bi se dostigao odgovarajući klinički odgovor. Uvođenje ili ukidanje fenitoina ili karbamazepina kao dodatne terapije sa lekom Topamax, možda će zahtevati prilagođavanje doze leka Topamax.

Kod pacijenata sa ili bez prethodne istorije napada ili epilepsije, potrebno je da se antiepileptički lekovi (AEL), uključujući i topiramat, postepeno ukidaju da bi se smanjio rizik od nastanka napada ili povećanja učestalosti napada. U kliničkim ispitivanjima kod odraslih osoba sa epilepsijom, smanjivanje doze je rađeno u nedeljnim intervalima, pri čemu se dnevna doza smanjivala za 50 – 100 mg, dok se kod odraslih pacijenata sa migrenom koji su dobijali topiramat za profilaksu migrene u dozama većim od 100 mg/dan, doza smanjivala za 25-50 mg. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, topiramat se postepeno ukidao u periodu od 2 do 8 nedelja.

Monoterapija epilepsije

Opšte

Kada se ukida AEL koji se koristio zajedno sa topiramatom u terapiji epilepsije, da bi se postiglo lečenje samo sa topiramatom, potrebno je uzeti u obzir kakve će to efekte imati na kontrolu napada. Ako bezbednost pacijenta ne zahteva naglo ukidanje dodatnog antiepileptičkog leka, preporučuje se postepeno ukidanje dodatne terapije i to smanjenje jedne trećine doze na svake dve nedelje.

Kada se povuku lekovi koji indukuju enzime, koncentracije topiramata će se povećati. Ukoliko je klinički indikovano može se smanjiti doza leka Topamax (topiramat).

Odrasli

Prilikom određivanja doze i titracije doze treba se rukovoditi kliničkim odgovorom. Titraciju treba započeti sa 25 mg uveče tokom 1 nedelje. Doziranje bi onda trebalo da se povećava u intervalima od 1 ili 2 nedelje, dodavanjem doze od 25 ili 50 mg/dan, podeljeno u dve pojedinačne doze. Ukoliko pacijent ne podnosi režim titracije, mogu da se primene manje doze ili duži intervali između doza.

Preporučena početna ciljna doza za monoterapiju primenom topiramata kod odraslih iznosi 100 mg/dan do 200 mg/dan u dve podeljene doze. Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 500 mg/dan u dve podeljene doze. Neki pacijenti sa refraktornom formom epilepsije su podnosili monoterapiju

topiramatom u dozama od 1000 mg/dan. Ove preporuke u pogledu doziranja odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije osobe, ukoliko nemaju već prisutno oboljenje bubrega.

Pedijatrijska populacija (deca starija od 6 godina)

Prilikom određivanja doze i stope titracije kod dece treba se rukovoditi kliničkim ishodom. Lečenje dece starije od 6 godina treba da se započne sa 0,5 do 1 mg/kg uveče tokom prve nedelje. Doziranje zatim treba povećavati u intervalima od 1 ili 2 nedelje, za 0,5 do 1 mg/kg/dan, podeljeno u dve pojedinačne doze. Ukoliko dete ne podnosi režim titracije, mogu da se primene manje doze ili duži intervali između doza.

Preporučena početna ciljna doza topiramata kao monoterapije kod dece koja imaju više od 6 godina, je 100 mg/dan u zavisnosti od kliničkog odgovora (što je oko 2,0 mg/kg/dan za decu uzrasta od 6 do 16 godina).

Dopunska terapija epilepsije (parcijalni napadi sa ili bez sekundarne generalizacije, primarno generalizovani tonično-klonički napadi ili napadi udruženi sa *Lennox-Gastaut* sindromom).

Odrasli

Terapiju treba započeti sa 25 – 50 mg uveče tokom jedne nedelje. Prijavljeni su slučajevi upotrebe manjih početnih doza, ali ovo nije bilo sistematski ispitivano. Nakon toga, u intervalima od jedne do dve nedelje dozu treba povećavati za po 25-50 mg/dan, podeljeno u dve pojedinačne doze. Kod nekih pacijenata se efikasnost terapije dostiže jednodnevnom doziranjem.

U kliničkim ispitivanjima topiramata kao dodatne terapije, 200 mg topiramata je bila najmanja efektivna doza. Uobičajena ukupna dnevna doza iznosi 200 mg do 400 mg, podeljeno u dve pojedinačne doze.

Ove preporuke u pogledu doziranja odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije osobe, ukoliko nemaju osnovno oboljenje bubrega (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija (deca uzrasta od 2 godine i starija)

Preporučena ukupna dnevna doza leka Topamax kao dopunske terapije je približno 5 do 9 mg/kg/dan, podeljeno u dve pojedinačne doze. Titraciju treba započeti dozom od 25 mg (ili manje, na osnovu doziranja 1-3 mg/kg/dan) uveče tokom prve nedelje. Zatim, dozu treba povećavati u intervalima od 1 do 2 nedelje, dodavanjem od 1 do 3 mg/kg/dan (podeljeno u dve pojedinačne doze), do postizanja optimalnog kliničkog odgovora.

Dnevne doze do 30 mg/kg/dan su ispitivane i generalno se dobro podnose.

Kod pedijatrijskih i starijih pacijenata, potrebno je pre primene leka Topamax, utvrditi primenljivost farmaceutskog oblika film tablete.

Migrena

Odrasli

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata za profilaksu migrenoznih glavobolja je 100 mg/dan, podeljeno u dve pojedinačne doze. Titraciju treba započeti dozom od 25 mg uveče tokom prve nedelje. Zatim, dozu treba povećavati u intervalima od 1 nedelje dodavanjem doze od 25 mg/dan. Ukoliko pacijent ne podnosi režim titracije, mogu da se primene duži intervali između prilagođavanja doza.

Kod nekih pacijenata ukupna dnevna doza od 50 mg/dan može biti od koristi za pacijenta. Pacijenti su primali ukupnu dnevnu dozu veću od 200 mg/dan. Ova doza može biti efikasna kod nekih pacijenata, ali se savetuje oprez zbog povećane incidence neželjenih dejstava.

Pedijatrijska populacija

Lek Topamax (topiramata) se ne preporučuje za terapiju ili prevenciju migrene kod dece zbog nedovoljnih podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Preporuke doziranja leka Topamax kod posebnih populacija pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{Cr} \leq 70$ mL/min), topiramata treba davati sa oprezom jer su klirens topiramata iz plazme i renalni klirens smanjeni. Osobama sa poznatim oštećenjem funkcije bubrega će možda biti potrebno duže vreme za dostizanje stanja ravnoteže prilikom uzimanja svake doze. Preporučuje se polovina uobičajene početne doze i doze održavanja (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata u terminalnom stadijumu insuficijencije bubrega, zbog toga što se topiramata uklanja iz plazme hemodijalizom, potrebno je da se primeni dodatna doza topiramata koja iznosi oko polovine dnevne doze u danima kada se vrši hemodijaliza. Dodatna doza topiramata treba da se primeni u dve pojedinačne doze, na početku i kraju hemodijalizne procedure. Dodatna doza se može razlikovati zbog različitih karakteristika opreme koja se koristi za hemodijalizu (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, topiramata treba koristiti sa oprezom jer je klirens topiramata smanjen.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata ako nije oštećena funkcija bubrega.

Način primene

Lek Topamax je dostupan u obliku film tableta za oralnu primenu. Ne preporučuje se lomljenje film tableta.

Lek Topamax se može uzimati nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Profilaksa migrene u trudnoći i kod žena koje su u reproduktivnom periodu, a ne koriste visoko efektivnu metodu kontracepcije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U situacijama kada je potrebno naglo prekinuti uzimanje topiramata, preporučuje se odgovarajuće praćenje pacijenta (videti odeljak 4.2).

Kao i prilikom uzimanja drugih AEL, kod nekih pacijenata se može javiti povećanje učestalosti epileptičnih napada ili može doći do pojave novih tipova napada prilikom uzimanja topiramata. Ova

pojava može biti posledica predoziranja, smanjenja koncentracije antiepileptika u plazmi koji se uzima zajedno sa topiramatom, progresije bolesti ili paradoksalnog efekta.

Odgovarajuća hidratacija tokom primene topiramata je veoma značajna. Hidratacija može da smanji rizik od nefrolitijaze (videti u nastavku). Pored toga, hidratacijom pre i tokom vežbanja ili izlaganja visokim temperaturama, može se smanjiti rizik od neželjenih reakcija vezanih za pregrevanje (videti odeljak 4.8).

Žene u reproduktivnom periodu

Topiramat može izazvati oštećenje fetusa i dovesti do smanjenog fetalnog rasta (manja mase u odnosu na gestacijski period i male telesne mase na rođenju) kada se primenjuje kod trudnica. Podaci iz Severno američkog registra trudnoća sa antiepileptičkim lekovima (engl. „*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*”) koji prati upotrebu lekova tokom trudnoće pokazuju da je približno 3 puta veća prevalenca velikih kongenitalnih malformacija (4,3%) sa monoterapijom topiramata kod trudnica u poređenju sa referentnom grupom koja ne uzima AEL (1,4%). U dodatku, podaci iz drugih studija ukazuju da, u poređenju sa monoterapijom, postoji povećan rizik od teratogenih efekata povezanih sa upotrebom više AEL u kombinovanoj terapiji.

Pre započinjanja terapije topiramatom kod žena u reproduktivnom periodu, potrebno je uraditi test na trudnoću i preporučiti visoko efektivne metode kontracepcije (videti odeljak 4.5). Potrebno je da se pacijenti u potpunosti informišu o riziku upotrebe topiramata tokom trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Oligohidroza

Oligohidroza (smanjeno znojenje) je prijavljena kod pacijenata koji uzimaju topiramat. Smanjeno znojenje i hipertermija (povećanje telesne temperature) se mogu javiti naročito kod male dece koja su izložena visokoj ambijentalnoj temperaturi.

Promene raspoloženja i depresija

Povećana incidenca promene raspoloženja i depresije je zabeležena tokom terapije topiramatom.

Suicid/suicidalne ideje

Suicidalne ideje i ponašanje su prijavljene kod pacijenata sa različitim indikacijama koji su lečeni antiepileptičkim lekovima. Meta analiza randomizovanih placebo-kontrolisanih ispitivanja AEL pokazala je malo povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika prilikom uzimanja topiramata.

U dvostruko slepim kliničkim ispitivanjima sa topiramatom, neželjena dejstva povezani sa suicidom (engl. *suicide related events*, SREs) (suicidalne ideje, pokušaji samoubistva i samoubistvo) javila su se sa učestalošću od 0,5% pacijenata koji su primali topiramat (46 od 8652 lečenih pacijenata) što je približno 3 puta veća incidenca nego u grupi pacijenata koji su primali placebo (0,2%; 8 od 4045 lečenih pacijenata).

Zato pacijente treba pratiti zbog znakova suicidalnih ideja i ponašanja i, ukoliko je potrebno, razmotriti odgovarajuću terapiju. Pacijentima (i negovateljima pacijenata) treba savetovati da odmah traže savet lekara u slučaju da dođe do pojave suicidalnih ideja ili ponašanja.

Ozbiljne reakcije na koži

Zabeležene su ozbiljne reakcije na koži (*Stevens-Johnson* sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN)) kod pacijenata koji su primali topiramat (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da se pacijenti informišu o znacima ozbiljnih reakcija na koži. Ukoliko se sumnja na SJS ili TEN treba prekinuti primenu leka Topamax.

Nefrolitijaza

Neki pacijenti, naročito oni koji imaju predispoziciju za nastanak nefrolitijaze, mogu da budu izloženi povećanom riziku za stvaranje kamena u bubregu i udruženih znakova i simptoma, kao što su renalne kolike, bol u bubregu ili bol u slabinama.

Faktori rizika za nefrolitijazu uključuju prethodno stvaranje kamena u bubregu, pozitivna porodična anamneza nefrolitijaze i hiperkalciurija (videti u nastavku-Metabolička acidoza i posledice). Ni jedan od ovih faktora rizika nije pouzdan pokazatelj predviđanja za nastanak kamena u bubregu tokom lečenja topiramatom. Pored toga, pacijenti koji uzimaju druge lekove koji dovode do nefrolitijaze mogu imati povećan rizik za nastanak kamena u bubregu.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} \leq 70$ mL/min) topiramat treba primenjivati sa oprezom, jer je klirens iz plazme i renalni klirens topiramata smanjen. Za posebne preporuke za doziranje kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega, videti odeljak 4.2.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, topiramat treba primenjivati sa oprezom, jer klirens topiramata može da bude smanjen.

Akutna miopija i sindrom sekundarnog glaukoma zatvorenog ugla

Sindrom akutne miopije udružen sa sekundarnim glaukomom zatvorenog ugla prijavljen je kod pacijenata koji su primali topiramat. Simptomi uključuju pojavu akutnog smanjenja oštine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalaz može uključiti neke ili sve od navedenih: miopiju, midrijazu, smanjenje dubine prednje očne komore, okularnu hiperemiju (crvenilo oka) i ablacija retine (odvajanje horoidalnog sloja), ablacija pigmentnog dela retine, makularno oštećenje, povišen intraokularni pritisak. Ovaj sindrom može biti udružen sa supracilijarnom efuzijom koja dovodi do prednjeg pomeranja sočiva i irisa, sa sekundarnim glaukomom zatvorenog ugla. Simptomi se tipično javljaju u roku od mesec dana od početka terapije topiramatom. Za razliku od primarnog glaukoma zatvorenog ugla koji se retko javlja kod osoba mlađih od 40 godina, sekundarni glaukom zatvorenog ugla koji se javlja prilikom upotrebe topiramata prijavljen je kod pedijatrijskih pacijenata i kod odraslih. Lečenje podrazumeva prekid primene topiramata, onoliko brzo koliko je to moguće, prema proceni lekara, kao i primenu odgovarajućih mera za smanjenje intraokularnog pritiska. Ove mere generalno dovode do smanjenja intraokularnog pritiska.

Povišeni intraokularni pritisak, bez obzira na etiologiju, ukoliko se ne leči, može dovesti do ozbiljnih posledica, uključujući i trajni gubitak vida.

Potrebno je doneti odluku da li pacijente sa prethodnom istorijom očnih bolesti treba lečiti topiramatom.

Oštećenje u vidnom polju

Oštećenje u vidnom polju je bilo prijavljivano kod pacijenata koji primaju topiramat, nezavisno od povišenog intraokularnog pritiska. U kliničkim ispitivanjima, većina ovih događaja je bila reverzibilna nakon obustave primene topiramata. Ukoliko dođe do pojave oštećenja u vidnom polju, u bilo kom trenutku tokom terapije topiramatom, treba razmotriti obustavu terapije ovim lekom.

Metabolička acidoza i posledice

Hiperhloremična metabolička acidoza, bez anjionskog „gapa” (odnosno smanjena koncentracija bikarbonata u serumu ispod normalne referentne vrednosti, bez respiratorne alkaloze) povezana je sa lečenjem topiramatom. Navedeno smanjenje koncentracije bikarbonata u serumu je posledica inhibitornog dejstva topiramata na renalnu karboanhidrazu. U principu, smanjenje koncentracije bikarbonata se javlja na početku lečenja, mada se može javiti bilo kada u toku terapije. Ova smanjenja su obično blaga do umerena (prosečno smanjenje od 4 mmol/L pri dozama od 100 mg/dan ili veće kod odraslih i od približno 6 mg/kg/dan kod dece). Smanjenja vrednosti ispod 10 mmol/L zabeležena su u retkim slučajevima. Stanja ili terapije koji predisponiraju acidozu (na primer oboljenje bubrega, teški respiratorni poremećaji, *status epilepticus*, dijareja, hirurška intervencija, ketogena dijeta ili određeni lekovi) mogu dodatno uticati na smanjenje koncentracije bikarbonata.

Hronična, nelečena metabolička acidoza povećava rizik za nastanak nefrolitijaze i nefrokalcinoze i potencijalno može dovesti do osteopenije (videti prethodno – Nefrolitijaza).

Hronična metabolička acidoza kod dece može usporiti rast. Efekti topiramata na posledice vezane za kosti nisu sistematski ispitivani kod odraslih. Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 15 godina sprovedeno je jednogodišnje, otvoreno kliničko ispitivanje (videti odeljak 5.1).

U zavisnosti od osnovnih stanja, odgovarajuća procena, uključujući merenje koncentracije bikarbonata u serumu, preporučuje se kod terapije topiramatom. Ukoliko postoje znaci i simptomi (na primer: Kusmaulovo duboko disanje, dispnea, anoreksija, mučnina, povraćanje, preteran umor, tahikardija ili aritmija) koji upućuju na metaboličku acidozu, preporučuje se određivanje koncentracije bikarbonata u serumu. Ukoliko se metabolička acidoza razvije i perzistira, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze ili prekida terapije topiramatom (uz postepeno smanjenje doze).

Topiramat treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa osnovnim stanjima ili terapijom koja predstavlja faktor rizika za nastanak metaboličke acidoze.

Oštećenje kognitivne funkcije

Kognitivno oštećenje kod epilepsije je multifaktorijalno, a uzrok može biti postojeća etiologija, epilepsija ili lečenje antiepilepticima. U literaturi su prijavljeni slučajevi oštećenja kognitivne funkcije kod odraslih na terapiji topiramatom, što je zahtevalo odgovarajuće smanjenje u doziranju ili prekid terapije. Međutim, ispitivanja koja se odnose na kognitivni ishod kod dece koja su lečena topiramatom su nedovoljna i efekat se još uvek mora razjasniti.

Hiperamonemija i encefalopatija

Tokom lečenja topiramatom prijavljena je hiperamonemija sa ili bez encefalopatije (videti odeljak 4.8). Rizik za pojavu hiperamonemije pri primeni topiramata je dozno zavisna. Hiperamonemija je bila češće prijavljivana kada se topiramat koristio istovremeno sa valproinskom kiselinom (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata, kod kojih se javi neobjašnjiva letargija ili promene mentalnog stanja koji su povezani sa topiramatom kao monoterapijom ili dopunskom terapijom, preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i merenje nivoa amonijaka.

Dodatna ishrana

Kod nekih pacijenata se može javiti gubitak telesne mase prilikom uzimanja topiramata. Preporučuje se praćenje pacijenata zbog mogućeg gubitka telesne mase. Ukoliko pacijent, u toku terapije topiramatom, gubi na telesnoj masi, treba razmotriti mogućnost uvođenja dijetetskih suplemenata ili povećanog unosa hrane.

Intolerancija laktoze

Lek Topamax sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg), i u suštini je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstva leka Topamax na druge antiepileptičke lekove

Dodavanje leka Topamax drugim AEL (fenitoinu, karbamazepinu, valproinskoj kiselini, fenobarbitalu, primidonu) nema uticaja na njihove koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže, osim kod nekih pacijenata kod kojih dodavanje leka Topamax fenitoinu za rezultat može da ima povećanje koncentracija fenitoina u plazmi. Ovo je verovatno posledica inhibicije specifične izoforme polimorfnog enzima (CYP2C19). Zbog toga kod svakog pacijenta koji prima fenitoin i kod koga se pokažu klinički znaci i simptomi toksičnosti, moraju se pratiti koncentracije fenitoina.

Farmakokinetičko ispitivanje interakcije kod pacijenata sa epilepsijom pokazalo je da dodavanje topiramata lamotriginu nije imalo uticaja na koncentraciju lamotrigina u plazmi u stanju ravnoteže pri dozama topiramata od 100 do 400 mg/dan. Pored toga, nije bilo promene koncentracije topiramata u stanju ravnoteže u plazmi tokom ili posle prestanka lečenja lamotriginom (prosečna doza od 327 mg/dan).

Topiramat inhibira enzim CYP2C19 i može uticati na druge supstance koje se metabolišu preko ovog enzima (npr. diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Dejstva drugih antiepileptičkih lekova na lek Topamax

Fenitoin i karbamazepin smanjuju koncentraciju topiramata u plazmi. Dodavanje ili ukidanje fenitoina ili karbamazepina u terapiji lekom Topamax može zahtevati prilagođavanje doze topiramata. Ovo je potrebno izvršiti titracijom doze do postizanja kliničkog dejstva.

Dodavanje ili ukidanje valproinske kiseline ne dovodi do klinički značajnih promena u koncentraciji topiramata u plazmi, pa ne zahteva prilagođavanje doze leka Topamax.

Rezultati ovih interakcija su rezimirani u sledećoj tabeli:

AEL primenjen u kombinaciji sa lekom Topamax	Koncentracija AEL	Koncentracija leka Topamax
Fenitoin	↔**	↓
Karbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproinska kiselina	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Fenobarbital	↔	NI
Primidon	↔	NI

↔ = Nema efekta na koncentraciju u plazmi (promena ≤ 15%)

** = Povećanje koncentracije u plazmi kod pojedinih pacijenata

↓ = Smanjenje koncentracije u plazmi

NI = Nije ispitivano

AEL = Antiepileptički lek

Interakcije sa drugim lekovima

Digoksin

U ispitivanju pojedinačne doze, površina ispod krive (PIK) koncentracije digoksina u plazmi smanjila se za 12% pri istovremenoj primeni sa lekom Topamax. Klinički značaj ovog zapažanja nije ustanovljen. Kada se lek Topamax dodaje ili ukida kod pacijenata koji primaju digoksin, treba pažljivo pratiti koncentraciju digoksina u serumu.

Depresori centralnog nervnog sistema

Istovremena primena leka Topamax i alkohola ili drugih depresora centralnog nervnog sistema (CNS) nije procenjavana u kliničkim ispitivanjima. Zbog toga ne preporučuje se istovremena primena leka Topamax i depresora CNS-a ili alkohola.

Kantarion (Hypericum perforatum)

Kada se topiramat uzima zajedno sa kantarionom, postoji rizik od smanjenja koncentracije topiramata u plazmi koji može dovesti do gubitka efikasnosti. Ne postoje klinička ispitivanja u kojima su se ispitivale ove potencijalne interakcije.

Oralni kontraceptivi

U farmakokinetičkim ispitivanjima interakcije pri čemu su zdravi ispitanici dobijali kombinaciju oralnih kontraceptiva koji su sadržali 1 mg noretindrona (NET) sa 35 mikrograma etinilestradiola (EE), primena leka Topamax u dozama 50 do 200 mg/dan, nije bila udružena sa statistički značajnim promenama srednje vrednosti PIK ni kod jedne komponente oralnog kontraceptiva. U drugom ispitivanju, izloženost etinilestradiolu je bila statistički značajno smanjena pri dozama 200, 400 ili 800 mg/dan (18%, 21% i 30%) kada je kao dodatna terapija pacijentima sa epilepsijom bila uključena valproinska kiselina. U oba ispitivanja, lek Topamax (50-200 mg/dan kod zdravih ispitanika i 200-800 mg/dan kod pacijenata sa epilepsijom) nije imao značajan uticaj na izloženost noretindronu. Iako postoji dozno-zavisno smanjenje u izloženosti etinilestradiolu pri dozama topiramata između 200-800 mg/dan (kod pacijenata sa epilepsijom), nije bilo značajne dozno-zavisne promene koncentracije etinilestradiola pri dozama topiramata od 50-200 mg/dan (kod zdravih ispitanika). Klinički značaj ovih izmena nije poznat. Kod pacijenata koji uzimaju kombinovane oralne kontraceptive zajedno sa lekom Topamax moguće je da se javi smanjenje efikasnosti kontraceptiva i pojačano probojno krvarenje. Pacijentkinje koje uzimaju oralne kontraceptive koji sadrže estrogen treba zamoliti da prijave svaku promenu u ciklusu krvarenja. Efikasnost kontraceptiva može biti smanjena čak i kada se ne javi probojno krvarenje.

Litijum

Kod zdravih dobrovoljaca primećeno je smanjenje sistemske izloženosti litijumu (za 18% smanjenje PIK) kod istovremene primene sa topiratomom 200 mg/dan. Kod pacijenata sa bipolarnim poremećajima, farmakokinetika litijuma nije bila izmenjena tokom terapije topiratomom u dozama od 200 mg/dan; ipak, pri dozama topiramata većim od 600 mg/dan, izloženost litijumu je bila povećana (za 26% povećanje PIK). Koncentracije litijuma treba pratiti pri istovremenoj primeni sa topiratomom.

Risperidon

U ispitivanjima interakcije lekova pri čemu su u jednom ispitivanju učestvovali zdravi dobrovoljci koji su dobijali pojedinačnu dozu, i u dugom ispitivanju u kojem su učestvovali pacijenti sa bipolarnim poremećajem, rezultati ispitivanja su bili slični. Kada je primenjen topiramat u rastućim dozama 100,

250, 400 mg/dan, primećeno je smanjenje sistemske izloženosti risperidonu (risperidon je primenjen u dozama od 1 do 6 mg/dan), a smanjenje je bilo za 16% i 33% vrednosti PIK-a u stanju ravnoteže pri dozama topiramata 250 odnosno 400 mg/dan). Ipak, razlike u vrednostima PIK-a ukupne aktivne frakcije, između monoterapije risperidonom i kombinovane terapije risperidona sa topiramatom, nisu bile statistički značajne. Primećena su minimalna odstupanja u farmakokinetici ukupne aktivne frakcije (risperidon i 9-hidroksirisperidon), a odstupanja u farmakokinetici 9-hidroksirisperidona nije bilo. Nije bilo značajnih razlika u sistemske izloženosti risperidonu (ukupna aktivna frakcija) ili topiramatu. Kada se topiramat (250-400 mg/dan) uključi u terapiju kod pacijenata koji već dobijaju risperidon (1-6 mg/dan), neželjena dejstva su prijavljena sa većom učestalošću, nego pre uvođenja topiramata (90% u odnosu na 54%). Najčešće prijavljivana neželjena dejstva koja su se javila kada se topiramat doda risperidonu, bila su: somnolencija (27 i 12%), parestezija (22% i 0%) i mučnina (18% u odnosu na 9%).

Hidrohlorotiazid (HCTZ)

U ispitivanju interakcije lekova na zdravim dobrovoljcima procenjavana je farmakokinetika HCTZ u stanju ravnoteže (25 mg svaka 24 sata (h)) i topiramata (96 mg svakih 12 sati) kada se primenjuju pojedinačno i zajedno. Rezultati ove studije ukazuju da se vrednost C_{max} topiramata povećala za 27%, a vrednost PIK za 29%, kada je HCTZ dodavan topiramat. Klinički značaj ove promene nije poznat. Dodavanje HCTZ terapiji topiramatom može da zahteva prilagođavanje doze topiramata. Istovremena primena topiramata nije značajno uticala na farmakokinetiku HCTZ u stanju ravnoteže. Klinički laboratorijski rezultati pokazivali su smanjenje koncentracije kalijuma u serumu posle primene topiramata ili HCTZ, koji je bio veći kada se HCTZ i topiramat primenjuvani u kombinaciji.

Metformin

U ispitivanju interakcije lekova sprovedenom sa zdravim dobrovoljcima, procenjavana je farmakokinetika u stanju ravnoteže metformina i topiramata u plazmi, kada je metformin primenjivan pojedinačno i kada su metformin i topiramat primenjuvani istovremeno. Rezultati ove studije pokazali su da su srednja vrednost C_{max} i srednja vrednost PIK_{0-12h} metformina povećane za 18% odnosno 25%, dok je srednja vrednost CL/F smanjena za 20% kada je metformin primenjivan istovremeno sa topiramatom. Topiramat nije uticao na vrednost t_{max} metformina. Klinički značaj efekta topiramata na farmakokinetiku metformina nije jasan. Čini se da se klirens iz plazme oralno primenjenog topiramata smanjuje kada se uzima sa metforminom. Veličina promene klirensa nije poznata. Klinički značaj efekta metformina na farmakokinetiku topiramata nije jasan.

Kada se lek Topamax dodaje ili se ukida kod pacijenata koji su na terapiji metforminom, treba pažljivo pratiti stanje pacijenta obolelog od dijabetesa, radi postizanja odgovarajuće kontrole bolesti.

Pioglitazon

U ispitivanju interakcije lekova sprovedenom sa zdravim dobrovoljcima procenjavana je farmakokinetika u stanju ravnoteže topiramata i pioglitazona, kada se primenjuju pojedinačno i zajedno. Zapaženo je smanjenje vrednosti $PIK_{\tau,ss}$ pioglitazona od 15%, bez promena vrednosti $C_{max,ss}$. Ovaj nalaz nije bio statistički značajan. Pored toga, primećeno je smanjenje od 13% odnosno 16% vrednosti $C_{max,ss}$ i $PIK_{\tau,ss}$ aktivnog hidroksimetabolita, kao i smanjenje 60% $C_{max,ss}$ i $PIK_{\tau,ss}$ aktivnog keto-metabolita. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Kada se lek Topamax dodaje pioglitazonu ili kada se pioglitazon dodaje leku Topamax, treba pažljivo pratiti stanje pacijenta obolelog od dijabetesa, radi postizanja odgovarajuće kontrole bolesti.

Glibenklamid

U ispitivanju interakcije lekova sprovednom kod pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2 proučavana je farmakokinetika u stanju ravnoteže glibenklamida (5 mg/dan) kada je primenjivan pojedinačno ili u kombinaciji sa topiramatom (150 mg/dan). Kada je primenjivan sa topiramatom, došlo je do 25%

smanjenja vrednosti PIK_{24} glibenklamida. Sistemska izloženost aktivnim metabolitima, 4-*trans*-hidroksi-gliburid (M1) i 3-*cis*-hidroksigliburid (M2), je bila takođe smanjena za 13% odnosno za 15%. Farmakokinetika u stanju ravnoteže topiramata je bila nepromenjena prilikom istovremene primene glibenklamida.

Kada se topiramat dodaje glibenklamidu ili kada se glibenklamid dodaje topiramat, potrebno je pažljivo praćenje primenom rutinskog monitoringa pacijenata u cilju odgovarajuće kontrole dijabetesa.

Ostali oblici interakcija:

Sredstva koja doprinose nastanku nefrolitijaze

Kada se lek Topamax primenjuje istovremeno sa drugim sredstvima koja predisponiraju nastanak nefrolitijaze, može da poveća rizik od nefrolitijaze. Kada se primenjuje lek Topamax, ovakva sredstva treba izbegavati, budući da mogu da stvore fiziološko okruženje koje povećava rizik od stvaranja kamena u bubregu.

Valproinska kiselina

Istovremena primena topiramata i valproinske kiseline, kod pacijenata koji su dobro podnosili svaki pojedinačno primenjen lek, bila je povezana sa nastankom hiperamonemije sa encefalopatijom ili bez nje. U većini slučajeva simptomi i znaci su se povlačili pri prestanku primene leka bilo kog od ova dva leka (videti odeljak 4.4 i odeljak 4.8). Ova neželjena reakcija nije izazvana farmakokinetičkom interakcijom.

Hipotermija, definisana kao nenameran pad temperature tela ispod $<35^{\circ}\text{C}$, prijavljena je prilikom istovremene primene topiramata i valproinske kiseline (engl. *valproic acid*, VPA), sa ili bez hiperamonemije. Ovaj neželjeni događaj kod pacijenata koji uzimaju topiramat i valproinsku kiselinu zajedno, se može javiti nakon započinjanja terapije topiratom ili nakon povećanja dnevne doze.

Varfarin

Smanjenje protrombinskog vremena/internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *Prothrombin Time/ international normalised ratio*, PT/INR) je prijavljeno kod pacijenata lečenih topiratom u kombinaciji sa varfarinom. Zbog toga, INR treba pažljivo pratiti kod pacijenata koji se istovremeno leče topiratom i varfarinom.

Dodatna farmakokinetička ispitivanja interakcije lekova

Sprovedena su klinička ispitivanja radi procene potencijalne interakcije između topiramata i drugih lekova. Promene u vrednostima $C_{\max}$ ili PIK kao rezultata interakcija prikazane su u sledećoj tabeli. U drugoj koloni (koncentracija istovremeno primenjivanog leka) opisuje se šta se događa sa koncentracijom istovremeno primenjenog leka navedenog u prvoj koloni kada se doda topiramat. U trećoj koloni (koncentracija topiramata) opisuje se kako istovremena primena leka navedenog u prvoj koloni modifikuje koncentraciju topiramata.

Sažetak rezultata dobijenih iz dodatnih kliničkih farmakokinetičkih ispitivanja interakcije lekova		
Istovremeno primenjivan lek	Koncentracija istovremeno primenjivanog leka ^a	Koncentracija topiramata ^a
Amitriptilin	↔ 20% povećanje $C_{\max}$ i PIK metabolita nortriptilina	NI

Dihidroergotamin (primenjivan oralno i supkutano)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% povećanje PIK redukovanog metabolita	NI
Propranolol	↔ 17% povećanje C_{max} za 4-OH propranolol (TPM 50 mg svakih 12 h)	9% i 16% povećanje u C_{max} 9% i 17% povećanje PIK (40 i 80 mg propranolol svakih 12 h)
Sumatriptan (primenjivan oralno i subkutano)	↔	NI
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% smanjenja PIK diltiazema i 18% smanjenja DEA, i ↔ za DEM*	20% povećanje PIK
Venlafaksin	↔	↔
Flunarizin	16% povećanje PIK (TPM 50 mg svakih 12 h) ^b	↔

^a % vrednosti predstavljaju promene srednje vrednosti C_{max} ili PIK terapije u odnosu na monoterapiju
↔ = Nema uticaja na C_{max} i PIK (promena $\leq 15\%$) matičnog jedinjenja

NI = Nije ispitivano

*DEA= dezacetil diltiazem, DEM= N-demetildiltiazem

^b PIK flunarizina se povećava 14% kod ispitanika koji su uzimali samo flunarizin. Povećana izloženost može biti posledica nakupljanja leka tokom dostizanja stanja ravnoteže.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan sa epilepsijom i AEL uopšteno

Ženama koje su u reproduktivnom periodu treba pružiti savet specijaliste. Potrebno je preispitati potrebu za lečenjem AEL kada žena planira da zatrudni. Kod žena koje se leče od epilepsije treba izbegavati nagli prekid terapije AEL, jer to može dovesti do pojave probojnih epileptičnih napada koji mogu imati ozbiljne posledice po ženu i nerođeno dete. Prednost treba dati monoterapiji kada god je moguće, jer terapija sa više AEL može biti povezana sa povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, u zavisnosti od kombinovanih antiepileptičkih lekova.

Rizik povezan sa topiramatom

Topiramat je bio teratogen kod miševa, pacova i kunića (videti odeljak 5.3). Kod pacova, topiramat prolazi kroz placentalnu barijeru.

Kod ljudi, topiramat prolazi kroz placentu i slične koncentracije su bile prijavljene u pupčanoj vrpici i krvi majke.

Klinički podaci dobijeni iz registara koji prate upotrebu lekova u trudnoći ukazuju da odojčad izložena topiramatu kao monoterapiji imaju:

- Povećan rizik od kongenitalnih malformacija (naročito rascepa nepca ili usana, hipospadije i anomalija koje zahvataju različite sisteme organa) nakon izlaganja tokom prvog trimestra trudnoće. Podaci iz Severno američkog registra trudnoća sa antiepileptičkim lekovima „*North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry*” za topiramat u monoterapiji pokazali su približno 3 puta veću prevalencu velikih kongenitalnih malformacija (4,3%) u poređenju sa referentnom grupom koja nije uzimala AEL (1,4%). Dodatno podaci iz drugih studija pokazuju da postoji povećan rizik od teratogenih efekata povezan sa upotrebom AEL u kombinovanoj terapiji, u poređenju sa monoterapijom. Prijavljen rizik je bio doznno zavistan, efekti su bili primećeni kod svih doza. Kod žena koje su lečene topiramatom i rodile dete sa kongenitalnom malformacijom, izgleda da postoji povećan rizik za malformacije u narednim trudnoćama kada je izložena topiramatom.
- Povećanu prevalencu male telesne mase novorođenčadi (<2500 grama) u poređenju sa referentnom grupom.
- Povećanu prevalencu novorođenčadi male za gestacijski period (engl. *small for gestational age*. SGA; definiše se kao telesna masa novorođenčadi ispod 10-og percentila korigovana za njihov gestacijski period, stratifikovana prema polu). Dugoročne posledice nalaza SGA se ne mogu utvrditi.

Indikacija epilepsija

Preporučuje se razmatranje drugih terapijskih mogućnosti kod žena koje su u reproduktivnom periodu. Ukoliko se topiramat upotrebljava kod žena koje su u reproduktivnom periodu, preporučuje se korišćenje visoko efektivne metode kontracepcije (videti odeljak 4.5), i da se žena u potpunosti informiše o poznatim rizicima od nekontrolisane epilepsije po trudnoću i potencijalnim rizicima od leka po fetus. Ako žena planira trudnoću, preporučuje se poseta lekaru pre začeća kako bi se preispitalo lečenje i razmislile druge terapijske mogućnosti. U slučaju primene tokom prvog trimestra trudnoće, treba sprovesti pažljivo prenatalno praćenje.

Indikacija profilaksa migrene

Lek Topiramat je kontraindikovano u trudnoći i kod žena koje u reproduktivnom periodu ne koriste visoko efektivnu metodu kontracepcije (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se topiramat izlučuje u mleko. Izlučivanje topiramata u humano mleko nije ispitivano u kontrolisanim ispitivanjima. Ograničeni podaci kod pacijentkinja ukazuju na ekstenzivnu ekskreciju topiramata u majčino mleko. Efekti koji su primećeni kod novorođenčadi/odojčadi koja doje majke na terapiji uključuju dijareju, pospanost, iritabilnost i neodgovarajuće dobijanje na telesnoj masi. Zbog toga se mora doneti odluka da li prekinuti dojenje ili ukinuti primenu leka, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije topiramatom za ženu (videti odeljak 4.4).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na smanjenu plodnost tokom primene topiramata (videti odeljak 5.3). Efekat topiramata na plodnost kod ljudi nije ustanovljen.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Topamax ima mali do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Lek Topamax deluje na centralni nervni sistem i može dovesti do pospanosti, vrtoglavice i drugih sličnih simptoma. Ovaj lek, takođe, može izazvati poremećaje vida i/ili zamućen vid. Ove neželjene

reakcije mogu da budu potencijalno opasne po pacijente koji upravljaju vozilom ili mašinama, naročito dok pacijent ne vidi kako ovaj lek utiče na njega.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost topiramata procenjena iz baze podataka kliničkih ispitivanja koja se sastojala od 4111 pacijenata (3182 koji su primali topiramat i 929 na placebo) koji su učestvovali u 20 dvostruko-slepih kliničkih ispitivanja i iz 34 otvorenih ispitivanja u kojima je učestvovalo 2847 pacijenata, pri čemu je topiramat korišćen kao dodatna terapija kod primarnih generalizovanih toničko-kloničkih napada, parcijalnih napada i napada udruženih sa *Lennox-Gastaut* sindromom, kao monoterapija za novu ili skoro dijagnostifikovanu epilepsiju ili za profilaksu migrene. Najveći broj neželjenih dejstava je bio po ozbiljnosti blag do umeren. Neželjene reakcije, koje su identifikovane u toku kliničkih ispitivanja i tokom postmarketinškog perioda (su označene sa „*”), su prikazane prema njihovoj učestalosti javljanja u kliničkim ispitivanjima u Tabeli 1.

Neželjena dejstva su rangirana po učestalosti:

Veoma često	(≥1/10)
Često	(≥1/100 do <1/10)
Povremeno	(≥1/1000 do <1/100)
Retko	(≥1/10000 do <1/1000)
Nepoznato	(ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Najčešće neželjene reakcije (sa incidencom >5% i većom nego što su se javile kod placebo grupe u dvostruko-slepim kliničkim ispitivanjima sa topiramatom kod najmanje jedne indikacije) su uključivale: anoreksiju, smanjen apetit, bradifreniju, depresiju, poremećaj jezičkog izražavanja, insomniju, neuobičajenu koordinaciju, poremećaj pažnje, vrtoglavicu, dizatriju, disgeuziju, hipoesteziju, letargiju, poremećaj memorije, nistagmus, parestezije, somnolenciju, tremor, diplopiju, zamućen vid, dijareju, mučninu, umor, uznemirenost, smanjenje telesne mase.

Tabela 1: Neželjene reakcije sa topiramatom					
Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	nazofaringitis*				
Poremećaji krvi i limfnog sistema		anemija	leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija	neutropenija*	
Poremećaji imunskog sistema		hipersenzitivn -ost			alergijski edem*
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija, smanjen apetit	metabolička acidoza, hipokalemija, povećan apetit, polidipsija	hiperhloremijska acidoza, hiperamonemija*, hiperamonemij-ska encefalopatija*	
Psihijatrijski poremećaji	depresija	bradifrenija, insomnija, poremećaj jezičkog	suicidalne ideje, pokušaj samoubistva, halucinacije,	manija, panični poremećaj, osećaj	

		izražavanja, anksioznost, stanje konfuzije, dezorijentacija, agresija, izmenjeno raspoloženje, agitacija, česte promene raspoloženja, depresivno raspoloženje, bes, neuobičajeno ponašanje	psihotični poremećaji, auditorne halucinacije, vizuelne halucinacije, apatija, nedostatak spontanog govora, poremećaj spavanja, labilan afekat, smanjen libido, nemir, plakanje, mucanje, euforično raspoloženje, paranoja, nekontrolisano ponavljanje određenog pokreta/reči, napad panike, plačljivost, poremećaj čitanja, inicijalna insomnija, zarav njen afekat, neuobičajeno razmišljanje, gubitak libida, ravnodušnost, poremećaj sna koji karakteriše buđenje usred noći i nemogućnost da se ponovo zaspi, poremećaj pažnje, panična reakcija, rano buđenje, pojačano raspoloženje	očaja*, hipomanija	
Poremećaji nervnog sistema	parestezija, somnolencija, vrtoglavica	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, amnezija, kognitivni poremećaj, mentalni poremećaj, poremećaj psihomotornih	Smanjen stepen svesti, grand-mal konvulzije, defekti vidnog polja, kompleksni parcijalni napadi, poremećaji govora, psihomotorna	apraksija, poremećaj cirkardijalnog ritma spavanja, hiperestezija, hiposmija, anosmija, esencijalni tremor, akinezija, nemogućnost	

		veština, konvulzije, izmenjena koordinacija, tremor, letargija, hipoestezijska, nistagmus, poremećaj čula ukusa, poremećaj ravnoteže, dizartrija, intencioni tremor, sedacija	hiperaktivnost, sinkopa, senzorni poremećaj, balavljenje, hipersomnija, afazija, ponavljajući govor, hipokinezija, diskinezija, posturalna vrtoglavica, loš kvalitet sna, osećaj žarenja, gubitak osećaja, parosmija, cerebelarni sindrom, disestezijska, smanjen osećaj čula ukusa, stupor, trapavost, aura, gubitak čula ukusa, disgrafija, disfazija, periferna neuropatija, presinkopa, distonija, osećaj mravinjanja po koži	odgovora na draž	
Poremećaji oka		zamagljen vid, diplopija, poremećaj vida	smanjena oštrina vida, skotom, miopija*, neuobičajen osećaj u oku*, suvo oko, fotofobija, blefarospazam, povećano suženje oka, fotopsija, midrijaza, dalekovidost	unilateralno slepilo, prolazno slepilo, glaukom, poremećaj akomodacije, promena dubine vizualne percepcije, scintilirajući skotom, edem očnog kapka*, noćno slepilo, ambliopija	glaukom zatvorenog ugla*, makulopatija*, poremećaj pokreta očiju*, edem konjunktive*, uveitis
Poremećaji uha i labirinta		vertigo, zujanje u ušima, bol u uhu	gluvoća, unilateralna gluvoća, neurosenzorna gluvoća, nelagodnost u		

			uhu, poremećaj sluha		
Kardiološki poremećaji			bradikardija, sinus bradikardija, palpitacije		
Vaskularni poremećaji			hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo, nalet toplote i crvenila	<i>Raynaud</i> -ov fenomen	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispnea, epistaksa, nazalna kongestija, rinoreja, kašalj*	dispnea pri naporu, hipersekrecija iz paranazalnih sinusa, disfonija		
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, dijareja	povraćanje, konstipacija, bolovi u gornjem delu abdomena, dispepsija, abdominalni bol, suva usta, nelagodnost u želucu, oralna parestezija, gastritis, nelagodnost u stomaku	pankreatitis, flatulencija, gastroezofagealna refluksna bolest, bolovi u donjem delu abdomena, oralna hipoestezija, krvarenje desni, abdominalna distenzija, nelagodnost u epigastrijumu, bolna osetljivost stomaka, hipersekrecija pljuvačke, bol u usnoj duplji, zadržavanje iz usta, glosodinijska		
Hepatobilijarni poremećaji				hepatitis, insuficijencija jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija, osip, pruritus	anhidroza, hipoestezija lica, urtikarija, eritem, generalizovani pruritus, makularni osip, diskoloracija kože, alergijski dermatitis, otok lica	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom*, multiformni eritem*, neuobičajen miris kože, periorbitalni edem*, lokalizovana urtikarija	toksična epidermalna nekroliza*
Poremećaji mišićno-koštanog		artralgija, grčevi u mišićima,	otok zglobova*, mišićno-koštana	nelagodnost u ekstremitetima*	

sistema i vezivnog tkiva		mialgija, podrhtavanje mišića, mišićna slabost, mišićno-koštani bol u grudima	ukočenost, bol lociran sa strane između karlice, kuka i poslednjih rebra, zamor mišića		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		nefrolitijaza, polakiurija, dizurija, nefrokalcinoza *	kamen u urinarnom traktu, urinarna inkontinencija, hematurija, inkontinencija, ugentna potreba za mokrenjem, renalne kolike, bol u bubregu	ureteralni kamen, renalna tubularna acidoza*	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			poremećaj erektilne funkcije, poremećaj seksualne funkcije		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	zamor	pireksija, astenija, iritabilnost, poremećaj hoda, neuobičajen osećaj i, slabost	hipertermija, žeđ, bolest nalik gripu*, tromost, hladnoća perifernih delova tela, osećaj opijenosti, osećanje nervoze	edem lica	
Ispitivanja	zmanjenje telesne mase	povećanje telesne mase*	prisustvo kristala u urinu, izmenjen tandemska test za ispitivanja hoda, smanjenje broja leukocita, povećanje vrednosti enzima jetre	smanjenje koncentracije bikarbonata u krvi	
Socijalne okolnosti			poremećaj sposobnosti učenja		

*neželjene reakcije dobijene iz spontanah postmarketinških izveštaja. Frekvencija ovih neželjenih reakcija je izračunata na osnovu incidence iz kliničkih ispitivanja ili je izračunata ukoliko se događaj nije dogodio u kliničkim studijama.

Kongenitalne malformacije i smanjen fetalni rast (videti odeljke 4.4 i 4.6)

Pedijatrijska populacija

Neželjene reakcije koje se češće javljaju kod dece (≥ 2 puta) nego kod odraslih u dvostruko slepim kontrolisanim ispitivanjima uključuju:

- Smanjen apetit
- Povećan apetit
- Hiperhloremijsku acidozu
- Hipokalemiju
- Izmenjeno ponašanje
- Agresiju
- Apatiju
- Inicijalnu insomniju
- Suicidalne ideje
- Poremećaj pažnje
- Letargiju
- Poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja
- Loš kvalitet sna
- Povećanje lakrimacije
- Sinusna bradikardija
- Neuobičajen osećaj
- Poremećaj hoda

Neželjene reakcije koje su prijavljene kod dece, ali ne i kod odraslih u dvostruko slepim kontrolisanim ispitivanjima:

- Eozinofilija
- Psihomotorna hiperaktivnost
- Vrtoglavica
- Povraćanje
- Hipertermija
- Pireksija
- Poremećaj sposobnosti učenja

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

Prijavljivani su slučajevi predoziranja topiramatom. Znaci i simptomi su bili sledeći: konvulzije, pospanost, poremećaji govora, zamućen vid, diplopija, poremećaj mentalne aktivnosti, letargija, poremećaj koordinacije, stupor, hipotenzija, abdominalni bol, uznemirenost, vrtoglavica i depresija. U većini slučajeva, kliničke posledice nisu bile ozbiljne, ali su prijavljeni smrtni slučajevi posle predoziranja uzimanjem više lekova od kojih je jedan bio topiramat.

Predožiranje topiramatom može da dovede do teške metaboličke acidoze (videti odeljak 4.4).

Terapija

U slučaju predoziranja treba prekinuti primenu topiramata i sprovesti opšte suportivne mere dok se klinička toksičnost ne smanji ili povuče. Pacijenta treba dobro hidrirati. Dokazano je da hemodijaliza predstavlja efektivan način za eliminisanje topiramata iz organizma. Mogu se sprovesti i druge mere u skladu sa odlukom lekara.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiepileptici; ostali antiepileptici

ATC šifra: N03AX11

Topiramat je klasifikovan kao monosaharid supstituisan sulfamatom. Tačan mehanizam antikonvulzivnog i antimigrenoznog efekta topiramata nije poznat. Elektrofiziološka i biohemijska ispitivanja na kultivisanim neuronima identifikovala su tri farmakološka svojstva topiramata koja mogu doprineti njegovom antikonvulzivnom dejstvu.

Topiramat blokira akcione potencijale koji nastaju depolarizacijom neurona, što ukazuje na blokadu natrijumskih kanala. Topiramat je povećao frekvenciju kod koje je gama-aminobutirat (GABA) aktivirao GABA_A-receptore i povećao sposobnost GABA da indukuje ulazak jona hlorida u neuron, što ukazuje da topiramat potencira aktivnost ovog inhibitornog neurotransmitera.

Flumazenil, benzodiazepinski antagonist, ne blokira ovaj efekat, niti topiramat produžava otvorenost kanala, za razliku od barbiturata koji menjaju GABA_A receptore.

Zbog upadljivo različitog antiepileptičkog profila topiramata u odnosu na benzodiazepine, može doći do promene benzodiazepinske – insenzitivne subjedinice GABA_A receptora. Topiramat antagonizuje sposobnost kainata da aktivira kainat/AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiselina) podtip ekscitatornih amino acidnih (glutamat) receptora, ali nema vidljivi efekat na aktivnost N-metil-D-aspartata (NMDA) kod NMDA receptorskog podtipa. Ovaj efekat topiramata se ispoljava kada su koncentracije preko 1 mikroM do 200 mikroM, sa minimalnom aktivnošću od 1 mikroM do 10 mikroM.

Pored toga, topiramat inhibira neke izoenzime karboanhidraze. Ovaj farmakološki efekat je mnogo slabiji u odnosu na efekat acetazolamida, poznatog inhibitora karboanhidraze, i ne smatra se da predstavlja važnu komponentu antiepileptičkog dejstva topiramata.

U ispitivanjima na životinjama, topiramat ispoljava antikonvulzivnu aktivnost kod pacova i miševa koji su testirani maksimalnim elektrošok konvulzijama (MES) i efikasan je kod modela epilepsije kod glodara, što uključuje tonične napade, napade tipa absensa kod pacova sa spontanom epilepsijom (SER) i tonične i klonične napade kod pacova sa nadraženim amigdalama ili sa globalnom ishemijom. Topiramat je samo slabo efikasan u sprečavanju kloničkih napada kada se GABA_A indukuje pentilentetrazolom, koji je receptorski antagonist.

Ispitivanja na miševima, u kojima su miševi istovremeno primili terapiju topiramat, karbamazepin ili fenobarbital, pokazuju sinergističku antikonvulzivnu aktivnost ovih lekova, dok u kombinaciji topiramata sa fenitoinom ispitivanja pokazuju aditivnu antikonvulzivnu aktivnost. U dobro kontrolisanim dodatnim ispitivanjima, nije se pokazala korelacija između koncentracije topiramata u plazmi i njegove kliničke efikasnosti. Kod ljudi nisu zabeleženi slučajevi tolerancije.

Odsustvo konvulzija

Dve male studije sa jednom grupom su sprovedene i uključile su decu uzrasta od 4 do 11 godine (CAPSS-326 i TOPAMAT-ABS-001). U jednoj je bilo uključeno 5 dece i u drugoj je bilo lečeno 12 dece pre nego što je kliničko ispitivanje završeno pre vremena zbog izostanka terapijskog odgovora. Doze koje su se upotrebljavale u ovim studijama su iznosile oko 12 mg/kg u studiji TOPAMAT-ABS-001 i maksimalno manje od 9 mg/kg/danu ili 400 mg/dan u ispitivanju CAPSS-326. Ove studije ne pružaju dovoljno dokaza da bi se doneo zaključak o efikasnosti ili sigurnosti primene kod pedijatrijske populacije.

Lečenje nove ili postojeće epilepsije monoterapijom kod pacijenata 6 do 15 godina starosti

Jednogodišnje, otvoreno kliničko ispitivanje kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 15 godina, koje je uključivalo 63 ispitanika sa postojećom ili novootkrivenom epilepsijom je bilo sprovedeno kako bi se procenili efekti topiramata (28 ispitanika) u odnosu na levetiracetam, na rast, razvoj i mineralizaciju kostiju. Kontinuiran rast je primećen u obe terapijske grupe ali je u grupi koja je primala topiramat pokazano statistički značajno smanjenje u srednjoj godišnjoj promeni od početne vrednosti telesne mase i gustine mineralizacije kostiju u poređenju sa grupom koja je primala levetiracetam. Sličan trend je takođe primećen za visinu i brzinu rasta visine do postignute visine, ali nije bilo statistički značajno. Promene koje se odnose na rast nisu bile statistički značajne niti terapijski ograničavajuće. Ostali pridruženi faktori se ne mogu isključiti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički profil topiramata u odnosu na druge AEL pokazuje dugo poluvreme eliminacije iz plazme, linearnu farmakokinetiku, pretežno renalni klirens, nema specifičnog vezivanja za proteine plazme i nema klinički značajnih aktivnih metabolita.

Topiramat nije potentni induktor enzima koji metabolizuju lekove, može se uzeti nezavisno od obroka i rutinsko praćenje koncentracije topiramata u plazmi nije neophodno. U kliničkim ispitivanjima, nije bilo doslednog odnosa između koncentracije u plazmi i efikasnosti ili neželjenih dejstava.

Resorpcija

Topiramat se brzo i dobro resorbuje. Nakon oralne primene 100 mg topiramata kod zdravih dobrovoljaca maksimalne koncentracije (C_{max}) od 1,5 mikrograma/mL postignute su u toku 2-3 sata (T_{max}).

Na osnovu izmerene radioaktivnosti iz urina, srednji obim resorpcije doze od 100 mg ^{14}C -obeleženeog topiramata iznosio je najmanje 81%. Nije bilo značajnog efekta hrane na bioraspoloživost topiramata.

Distribucija

Generalno 13-17% topiramata se vezuje za proteine u plazmi. Primećen je mali kapacitet vezivnog mesta za topiramat na/u eritrocitima, koje ima sposobnost zasićenja kada su koncentracije topiramata u plazmi iznad 4 mikrograma/mL. Volumen distribucije varira inverzno u zavisnosti od doze. Srednji volumen distribucije koji je izmeren za pojedinačnu dozu u rasponu 100 do 1200 mg, iznosio je 0,55-0,8 L/kg. Zabeležen je uticaj pola na volumen distribucije, pri čemu vrednosti kod žena iznose oko 50%

vrednosti kod muškaraca. Ovo se pripisuje većem procentu telesne masti kod pacijenata ženskog pola i nema kliničke posledice.

Biotransformacija

Topiramat se ne metaboliše u velikoj meri (~20%) kod zdravih dobrovoljaca. Topiramat se metaboliše do 50% kod pacijenata koji primaju istovremenu antiepileptičku terapiju sa poznatim induktorima enzima. Iz plazme, urina i fecesa ljudi izolovano je šest metabolita, nastalih hidroksilacijom, hidrolizom i glukuronidacijom. Svaki od metabolita predstavlja manje od 3% ukupne radioaktivnosti koja se izlučuje nakon primene ^{14}C -topiramata. Testirana su dva metabolita, koji su zadržali najveći deo strukture topiramata, i ustanovljeno je da oni imaju malo ili su bez antikonvulzivnog dejstva.

Eliminacija

Kod ljudi, glavni put eliminacije nepromenjenog topiramata i njegovih metabolita je preko bubrega (najmanje 81% doze). Približno 66% doze ^{14}C -topiramata se izlučuje nepromenjeno urinom tokom četiri dana. Prilikom davanja topiramata dva puta dnevno u dozama 50 mg i 100 mg, srednji renalni klirens je bio približno 18 mL/min, odnosno 17 mL/min. Dokazano je da se topiramat reapsorbuje u bubrežnim tubulima. Ovo je dokazano u ispitivanjima na pacovima kada je topiramat primenjen sa probenecidom, pri čemu se javio značajno povećan renalni klirens topiramata. Ukupno gledano, plazma klirens kod ljudi posle oralne primene iznosi približno 20 do 30 mL/min.

Linearnost/nelinearnost

Topiramat pokazuje malu varijabilnost koncentracija u plazmi među ispitanicima i, zato, ima predvidljivu farmakokinetiku. Kod zdravih ispitanika, u rasponu jednokratne peroralne doze od 100 do 400 mg, farmakokinetika topiramata je linearna sa konstantnim klirensom iz plazme, a površina ispod krive koncentracije u plazmi kod zdravih ispitanika raste proporcionalno sa dozom. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega koncentracije leka u plazmi dostižu stanje ravnoteže nakon 4 do 8 dana. Srednja vrednost $C_{\max}$ posle višestrukih, oralnih doza od 100 mg dva puta dnevno, primenjenih kod zdravih ispitanika, iznosila je 6,76 mikrograma/mL. Posle primene višestrukih doza od 50 mg i 100 mg topiramata dva puta dnevno, srednje poluvreme eliminacije iz plazme iznosilo je približno 21 sat.

Primena sa drugim AEL

Istovremena primena višekratnih doza topiramata od 100 mg do 400 mg dva puta na dan, sa fenitoinom ili karbamazepinom, pokazuje proporcionalno povećanje koncentracije topiramata u plazmi.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens iz plazme i renalni klirens topiramata je smanjen kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{CR} - klirens kreatinina ≤ 70 mL/min). Kao rezultat očekuje se veća koncentracija topiramata u plazmi u stanju ravnoteže za doze leka primenjenog kod pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na one pacijente sa očuvanom funkcijom bubrega. Dodatno, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega može biti potrebno duže vremena da se postigne stanje ravnoteže pri primeni istih doza. Kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se primena polovine uobičajene početne doze i doze održavanja.

Topiramat se efikasno uklanja iz plazme hemodijalizom. Kod hemodijalize koja traje duži vremenski period, može doći do pada koncentracije topiramata ispod vrednosti potrebnih za održavanje antikonvulzivnog dejstva. Kako bi se izbeglo naglo opadanje koncentracije topiramata tokom hemodijalize, potrebno je primeniti dodatnu dozu topiramata. Pri stvarnoj proceni u obzir se mora uzeti sledeće: 1) vreme trajanja dijalize, 2) stopa klirensa dijaliznog sistema koji se koristi, i 3) efektivni renalni klirens pacijenta koji se podvrgava dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Klirens topiramata iz plazme je smanjen za otprilike 26% kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem jetre. Zbog toga, topiramat treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Klirens topiramata iz plazme je nepromenjen kod starijih ispitanika ukoliko nemaju osnovno oboljenje bubrega.

Pedijatrijska populacija (farmakokinetika, kod dece uzrasta do 12 godina)

Farmakokinetika topiramata kod dece, kao i kod odraslih koji primaju dodatnu terapiju, je linearna, klirens je nezavisan od doze, i koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže raste proporcionalno dozi. Međutim, deca imaju veći klirens i kraće poluvreme eliminacije. Shodno tome, koncentracije topiramata u plazmi za istu dozu mg/kg mogu da budu manje kod dece u poređenju sa odraslima. Kao i kod odraslih, enzimi jetre indukuju smanjenje koncentracije antiepileptičkih lekova u plazmi u stanju ravnoteže.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U pretkliničkim ispitivanjima fertiliteta, uprkos toksičnosti za roditelje pri malim dozama kao što je 8 mg/kg/dan, nije bilo efekata na fertilitet ni kod muških ni kod ženskih pacova, pri dozama do 100 mg/kg/dan.

U pretkliničkim ispitivanjima, topiramat je pokazao da ima teratogeni uticaj na ispitivane vrste (miševi, pacovi i kunići). Kod miševa, fetalna masa i skeletna osifikacija su bile smanjene pri dozama 500 mg/kg/dan u konjukciji sa toksičnošću na majku. Ukupan broj fetalnih malformacija kod miševa je bio povećan kod svih grupa gde je primenjen lek (20, 100 i 500 mg/kg/dan).

Kod pacova, dozno-zavisna toksičnost za majku i embrio/fetalna toksičnost (smanjena fetalna masa i/ili skeletna osifikacija) se javila pri dozama do 20 mg/kg/dan sa teratogenim efektima (defekti ekstremiteta i prstiju) pri dozama 400 mg/kg/dan i većim. Kod kunića, dozno-zavisna toksičnost za majku je zapažena pri dozama do 10 mg/kg/dan sa embrio/fetalnom toksičnošću (povećana smrtnost) pri dozama do 35 mg/kg/dan, i teratogenim efektima (vertebralne malformacije i malformacije rebra) pri dozama do 120 mg/kg/dan.

Teratogeni efekti koji su se javili kod pacova i kunića su bili slični efektima koji se javljaju sa inhibitorima karboanhidraze, koji nisu bili udruženi sa malformacijama kod ljudi. Efekti na rast su se javili u vidu smanjene telesne mase na rođenju i tokom dojenja kod mladunčadi ženki pacova koje su dobijale 20 ili 100 mg/kg/dan tokom perioda gestacije i laktacije. Kod pacova, topiramat prolazi kroz placentu.

Kod mladih pacova, dnevna oralna primena topiramata u dozama do 300 mg/kg/dan tokom perioda ranog detinjstva, detinjstva i adolescencije dovodi do toksičnosti koja je slična kao kod odraslih jedinki (smanjeno uzimanje hrane sa smanjenim dobijanjem telesne mase, centrolobularna hepatocelularna hipertrofija). Nije bilo značajnih efekata na rast tibije ili mineralnu gustinu femura, na dojenje i reproduktivni razvoj, neurološki razvoj (uključujući procenu memorije i sposobnosti učenja), parenje i fertilitet ili parametre histerotomije.

In vitro i *in vivo* testovi mutagenosti sa topiramatom nisu pokazali genotoksičan potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, preželatinizovan;
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Topamax, 25 mg, film tablete:

Boja: *Opadry White* YS-1-7706-G (hipromeloza, makrogol 400, polisorbat 80, titan-dioksid (E171));
Karnauba vosak.

Topamax, 50 mg, film tablete:

Boja: *Opandry Light Yellow* YS-1-6382-G (hipromeloza, makrogol 400, polisorbat 80, titan-dioksid (E171), gvožđe(III)-oksid, žuti (E172));
Karnauba vosak

Topamax, 100 mg, film tablete:

Boja: *Opandry Yellow* YS-1-6370-G (hipromeloza, makrogol 400, polisorbat 80, titan-dioksid (E171), gvožđe(III)-oksid, žuti (E172));
Karnauba vosak

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite tableta od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (Al/Al) koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD

Omladinskih brigada 88B, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Topamax, film tablete, 28 x (25 mg): 000456236 2023
Topamax, film tablete, 28 x (50 mg): 000454519 2023
Topamax, film tablete, 28 x (100 mg): 000454521 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.07.2002.
Datum poslednje obnove dozvole: 08.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.