

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Topiramat Galex 25 mg filmsko obložene tablete
Topiramat Galex 50 mg filmsko obložene tablete
Topiramat Galex 100 mg filmsko obložene tablete
Topiramat Galex 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg, 50 mg, 100 mg ali 200 mg topiramata.

Pomožne snovi:

25 mg filmsko obložene tablete:

Ena tableta vsebuje 0,4 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

50 mg filmsko obložene tablete:

Ena tableta vsebuje 0,4 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

100 mg filmsko obložene tablete:

Ena tableta vsebuje 0,05 mg barvila oranžno FCF (E110).

200 mg filmsko obložene tablete:

Ena tableta vsebuje 3,2 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. Farmaceutska oblika

filmsko obložene tablete

Topiramat Galex 25 mg je na voljo v obliki belih, okroglih, bikonveksnih filmsko obloženih tablet.
Topiramat Galex 50 mg je na voljo v obliki rumenih, okroglih, bikonveksnih filmsko obloženih tablet.
Topiramat Galex 100 mg je na voljo v obliki oranžnih, podolgovatih, bikonveksnih filmsko obloženih tablet.
Topiramat Galex 200 mg je na voljo v obliki rožnatih, podolgovatih, bikonveksnih filmsko obloženih tablet.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Monoterapija pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 6 let, ki imajo parcialne epileptične napade z ali brez sekundarne generalizacije in primarno generalizirane tonično-klonične napade.

Dodatna terapija pri otrocih, starejših od 2 let, mladostnikih in odraslih, ki imajo parcialne epileptične napade z ali brez sekundarne generalizacije ali primarno generalizirane tonično-klonične napade in za

zdravljenje epileptičnih napadov v povezavi z Lennox-Gastautovim sindromom.

Po natančni preučitvi drugih metod zdravljenja, je topiramat indiciran za profilakso migrenskih glavobolov pri odraslih. Topiramat ni namenjen akutnemu zdravljenju migrenskih glavobolov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Splošno

Priporočljivo je, da zdravilo uvedete v majhnem odmerku, ki ga nato postopno zvečujete do učinkovitega odmerka. Odmerek in hitrost zviševanja prilagodite kliničnemu odzivu bolnika.

Zdravilo Topiramat Galex je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet. Priporočljivo je, da filmsko obloženih tablet ne drobite.

Da bi dosegli optimalen učinek zdravljenja z zdravilom Topiramat Galex ni potrebno spremljati plazemskih koncentracij topiramata. V redkih primerih lahko dodatek zdravila Topiramat Galex k zdravljenju s fenitoinom zahteva prilagoditev odmerka fenitoina za doseganje optimalnega kliničnega učinka. Dodajanje ali odtegnitev fenitoina in karbamazepina v dodatnem zdravljenju z zdravilom Topiramat Galex lahko zahteva prilagoditev odmerka zdravila Topiramat Galex.

Zdravilo Topiramat Galex lahko bolnik jemlje ne glede na obroke.

Pri bolnikih z ali brez epileptičnih napadov oziroma epilepsije v anamnezi je treba antiepileptike, vključno s topiramatom, ukinjati postopoma, da bi kar najbolj zmanjšali nevarnost za pojav epileptičnih napadov ali za povečanje njihove pogostnosti. V kliničnih preskušanjih so dnevne odmerke zmanjševali v razmikih po en teden, in sicer za 50-100 mg pri odraslih z epilepsijo in za 25-50 mg pri odraslih, ki so prejeli topiramat v odmerkih do 100 mg/dan za profilakso migrene. V pediatričnih kliničnih preskušanjih so bolnikom postopoma ukinjali topiramat v času 2 do 8 tednov.

Monoterapija epilepsije

Splošno

Pri ukinitvi sočasne terapije z drugimi antiepileptiki, da bi uvedli monoterapijo s topiramatom, je treba upoštevati morebitne vplive ukinitve na obvladovanje epileptičnih napadov. Priporočljivo je postopno ukinjanje sočasno uporabljenega antiepileptika, in sicer za približno eno tretjino odmerka na vsaka 2 tedna, razen kadar je zaradi varnosti potrebna hitra ukinitve sočasno uporabljenega antiepileptika. Po ukinitvi zdravil, ki inducirajo encime, se koncentracija topiramata poveča. Če je klinično indicirano, bo potrebno zmanjšati odmerek zdravila Topiramat Galex (topiramat).

Odrasli

Odmerek zdravila in hitrost prilagajanja odmerka sta odvisna od bolnikovega kliničnega odziva. Zdravljenje začnite z odmerkom 25 mg, ki naj ga bolnik jemlje vsak večer en teden. Nato odmerek povečujete v tedenskih oziroma dvotedenskih presledkih po 25 ali 50 mg/dan, in ga razdelite v dva odmerka na dan. Če bolnik slabo prenaša to shemo zdravljenja, lahko uporabite manjše odmerke ali pa daljše razmike med posameznimi povečanji odmerka.

Priporočeni začetni ciljni odmerek za monoterapijo s topiramatom pri odraslih je 100-200 mg/dan, razdeljen na dva enaka odmerka. Največji priporočeni dnevni odmerek je 500 mg/dan v dveh enakih odmerkih. Nekateri bolniki z refraktarnimi oblikami epilepsije so dobro prenašali monoterapijo s topiramatom v odmerkih 1000 mg/dan. Podana priporočila za odmerjanje veljajo za vse odrasle,

vključno s starostniki, ki nimajo ledvične osnovne bolezni.

Pediatrična populacija (otroci, starejši od 6 let)

Odmerek zdravila in hitrost prilagajanja odmerka pri otrocih sta odvisna od bolnikovega kliničnega odziva. Zdravljenje otrok, starejših od 6 let, začnite z odmerkom od 0,5 do 1 mg/kg vsak večer en teden. Nato odmerek povečujte v tedenskih ali dvotedenskih presledkih po 0,5 do 1 mg/kg/dan, in ga razdelite v dva odmerka na dan. Če otrok slabo prenaša to shemo zdravljenja, lahko uporabite tudi manjše odmerke ali daljše razmike med posameznimi povečanji odmerka.

Priporočeni začetni ciljni odmerek za monoterapijo s topiramatom pri otrocih, starejših od 6 let, je od 100 mg/dan (to je približno 2,0 mg/kg/dan pri otrocih starih 6-16 let), odvisno od otrokovega kliničnega odziva.

Dodatno zdravljenje epilepsije (pri parcialnih epileptičnih napadih z ali brez sekundarne generalizacije, primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadih ali epileptičnih napadih v povezavi z Lennox-Gastautovim sindromom).

Odrasli

Zdravljenje začnite z odmerkom od 25-50 mg vsak večer en teden. Poročali so tudi o uporabi manjših začetnih odmerkov, vendar le-teh niso sistematično proučevali. Nato odmerek povečujte v tedenskih oziroma dvotedenskih presledkih po 25-50 mg/dan, in ga razdelite v dva odmerka na dan. Pri nekaterih bolnikih bo zdravljenje lahko učinkovito že pri jemanju zdravila enkrat na dan.

V kliničnih preskušanjih dodatnega zdravljenja je bil 200 mg odmerek najmanjši še učinkovit odmerek. Običajen dnevni odmerek zdravila je od 200-400 mg, razdeljen na dva enaka odmerka. Podana priporočila za odmerjanje zdravila veljajo za vse odrasle, vključno s starostniki, ki nimajo ledvične bolezni (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija (otroci, stari 2 leti ali več)

Priporočeni skupni dnevni odmerek zdravila Topiramata Galex (topiramata) za dodatno zdravljenje je približno 5 do 9 mg/kg/dan v dveh enakih odmerkih. Zdravljenje začnite z odmerkom 25 mg (ali manj, t.j. v razponu od 1 do 3 mg/kg/dan) vsak večer, en teden. Nato odmerek povečujte v tedenskih ali dvotedenskih presledkih po 1 do 3 mg/kg/dan (ki naj ga prejmejo v dveh enakih odmerkih), da boste dosegli optimalen klinični odziv.

Preučevali so dnevne odmerke do 30 mg/kg/dan in otroci so jih običajno dobro prenašali.

Migrena

Odrasli

Priporočeni skupni dnevni odmerek topiramata za profilakso migrenskih glavobolov je 100 mg/dan, razdeljen na dva enaka odmerka. Zdravljenje začnite z odmerkom 25 mg vsak večer en teden. Nato odmerek povečujte v tedenskih ali dvotedenskih presledkih po 25 mg/dan. Če bolnik ne prenaša te sheme zdravljenja, lahko uporabite tudi daljše razmike med posameznimi povečanji odmerka.

Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovit že skupni dnevni odmerek 50 mg/dan, uporabljali pa so tudi dnevne odmerke do 200 mg/dan. Ta odmerek je lahko primeren za nekatere bolnike, vendar je potrebna previdnost zaradi povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov.

Pediatrični bolniki

Zaradi nezadostnih podatkov o njegovi varnosti in učinkovitosti, zdravilo Topiramat Galex (topiramat) ni priporočljivo za zdravljenje ali preprečevanje migrene pri otrocih.

Splošna priporočila za odmerjanje zdravila Topiramat Galex pri posebnih populacijah bolnikov

Ledvična okvara

Pri predpisovanju topiramata bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic (ClCR \leq 60 ml/min) je potrebna previdnost, ker sta pri njih plazemski in ledvični očistek topiramata zmanjšana. Za doseganje stanja dinamičnega ravnovesja po vsakem odmerku, je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic lahko potrebno več časa.

Ker se topiramat s hemodializo izloči iz plazme, je treba bolnikom s končno odpovedjo ledvic na dializi dati dodaten odmerek zdravila Topiramat Galex na dan hemodialize v velikosti približno polovice dnevnega odmerka. Dodatni odmerek se daje razdeljen na dva odmerka na začetku in koncu hemodialize. Dodatni odmerek je lahko različen glede na lastnosti uporabljenih dializnih aparatov.

Jetrna okvara

Pri predpisovanju topiramata bolnikom z zmerno do hudo jetrno okvaro je potrebna previdnost, ker je pri njih očistek topiramata zmanjšan.

Starostniki

Pri starostnikih ni potrebno prilagajati odmerkov, če delovanje ledvic ni prizadeto.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zdravljenje migrene med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, če ne uporabljajo učinkovite metode kontracepcije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kadar je zaradi zdravstvenih razlogov treba hitro ukiniti zdravilo, je priporočeno ustrezno spremljanje bolnika (za dodatne podatke glejte poglavje 4.2).

Enako, kot pri drugih antiepileptičnih zdravilih, pri uporabi topiramata pri nekaterih bolnikih lahko pride do povečanja pogostnosti ali pojava novih vrst epileptičnih napadov. Ta pojav je lahko posledica prekomernega odmerjanja, zmanjšanja plazemskih koncentracij sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil, napredovanja bolezni ali pa je paradoksalen.

Med zdravljenjem s topiramatom je zelo pomembna zadostna hidracija bolnika, ki lahko zmanjša tveganje za nastanek nefrolitiaz (glejte spodaj). Poleg tega lahko z ustrezno hidracijo pred in med različnimi dejavnostmi, na primer telesno vadbo ali izpostavljenostjo visokim temperaturam, zmanjšamo tudi tveganje za pojav neželenih učinkov zaradi vročine (glejte poglavje 4.8).

Motnje razpoloženja in depresija

Med zdravljenjem s topiramatom so opažali povečano pojavnost motenj razpoloženja in depresije.

Samomor in samomorilne misli

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za topiramatom.

V dvojno slepih kliničnih preskušanjih so se s samomorom povezani dogodki (suicide related events (SREs) - samomorilno razmišljanje, poskus samomora, samomor) pri bolnikih, ki so se zdravili s topiramatom, pojavljali s pogostnostjo 0,5% (pri 46 bolnikih na 8.652 zdravljenih bolnikov) in s skoraj trikrat višjo pojavnostjo kot pri placebu (0,2%; pri 8 bolnikih na 4.045 zdravljenih bolnikov).

Bolnike je treba spremljati, da boste pri njih ugotovili znake samomorilnih misli in samomorilnega vedenja ter jim po potrebi uvedli ustrezno zdravljenje. Bolnikom (in njihovim negovalcem) tudi svetujte, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnih misli ali samomorilnega vedenja.

Ledvični kamni

Pri nekaterih bolnikih, še posebej pri tistih, ki so nagnjeni k ledvičnim kamnom, lahko obstaja povečano tveganje za nastanek ledvičnih kamnov in za pojav s tem povezanih znakov in simptomov, na primer ledvičnih kolik, ledvičnih bolečin in bolečin v ledvenem predelu.

Med dejavnike tveganja za ledvične kamne so ledvični kamni v preteklosti, ledvični kamni v družinski anamnezi in hiperkalciurija, vendar noben od teh dejavnikov tveganja ne more zanesljivo napovedati pojava ledvičnih kamnov med zdravljenjem s topiramatom. Poleg tega imajo lahko povečano tveganje tudi bolniki, ki jemljejo druga zdravila, katerih uporaba je povezana s pojavom ledvičnih kamnov.

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z jetrno okvaro je treba topiramatom uporabljati previdno, ker je pri njih očistek topiramata lahko zmanjšan.

Akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Pri bolnikih, ki jemljejo topiramatom, so poročali o sindromu, ki je sestavljen iz akutne miopije v povezavi s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Med simptome sodi akuten pojav zmanjšane ostrine vida in/ali očesnih bolečin. Oftalmološki pregled lahko pokaže miopijo, splitvenje sprednje očesne komore, očesno hiperemijo (pordelost) in zvišan očesni tlak. Midriaza je lahko prisotna ali pa ne. Ta sindrom je lahko povezan tudi s supraciliarnim izlivom, ki povzroči pomik očesne leče in šarenice naprej ter sekundarni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi se običajno pojavijo v enem mesecu po uvedbi terapije s topiramatom. V nasprotju s primarnim glavkomom zaprtega zakotja, ki se le redko pojavlja pred starostjo 40 let, so o sekundarnem glavkomu zaprtega zakotja v povezavi z jemanjem topiramata poročali tako pri otrocih kot pri odraslih bolnikih. Za njegovo zdravljenje je potrebna čimj hitrejša ukinitvev topiramata po presoji lečečega zdravnika in uvedba ustreznih ukrepov za zmanjšanje očesnega tlaka. Z omenjenimi ukrepi običajno lahko dosežemo zmanjšanje očesnega tlaka.

Nezdravljen zvišan znotrajočesni tlak katerekoli etiologije lahko vodi do hudih posledic, vključno s trajno izgubo vida.

Treba se je odločiti ali je zdravljenje s topiramatom primerno za bolnika z boleznimi očesa v pretekli anamnezi.

Metabolična acidoza

Zdravljenje s topiramatom je povezano z nastankom hiperkloremične metabolne acidoze brez anionske vrzeli (t.j. zmanjšana koncentracija hidrogenkarbonata v serumu pod normalno referenčno vrednost, brez respiratorne alkaloze). Zmanjšanje koncentracije hidrogenkarbonata v serumu je posledica zaviralnega učinka topiramata na encim karboanhidrazo v ledvicah. Običajno pride do zmanjšanja koncentracije hidrogenkarbonata že zgodaj v poteku zdravljenja, čeprav se lahko pojavi tudi kadarkoli med zdravljenjem. Takšna zmanjšanja so običajno blaga do zmerna (povprečno za 4 mmol/l pri odmerkih 100 mg/dan ali več pri odraslih oziroma za približno 6 mg/kg/dan pri otrocih). Le redko je prišlo do zmanjšanja koncentracije pod 10 mmol/l. Bolezni ali terapije, ki povečujejo nagnjenost k acidozi (na primer ledvične bolezni, hude bolezni dihal, status epilepticus, driska, kirurški poseg, ketogena dieta ali nekatera zdravila), lahko še dodatno prispevajo k zmanjševanju koncentracije hidrogenkarbonata v serumu zaradi uporabe topiramata.

Kronična metabolična acidoza povečuje tveganje za nastanek ledvičnih kamnov in lahko vodi v osteopenijo.

Pri otrocih lahko kronična metabolična acidoza zmanjša hitrost rasti. Pri otrocih in pri odraslih niso sistematično preučevali vpliva zdravljenja s topiramatom na kosti.

Odvisno od bolnikovih osnovnih bolezni priporočamo pri zdravljenju s topiramatom ustrezne preiskave, vključno z določanjem serumske koncentracije hidrogenkarbonata. Če se pojavi trdovratna metabolična acidoza, po potrebi zmanjšajte odmerek topiramata ali pa ga (s postopnim zmanjševanjem odmerka) popolnoma ukinite.

Pri bolnikih z boleznimi ali zdravili, ki predstavljajo povečano tveganje za pojav metabolične acidoze, je treba topiramatom uporabljati previdno.

Prehranski dodatki

Med zdravljenjem s topiramatom lahko pri nekaterih bolnikih pride do zmanjšanja telesne mase. Pri bolnikih, ki se zdravijo s topiramatom je priporočeno spremljanje telesne mase. Če bolnik med zdravljenjem s topiramatom hujša, priporočamo prehranske dodatke ali povečan vnos hrane.

Laktozna intoleranca

Zdravilo Topiramatom Galex vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi dednimi boleznimi galaktozne intolerance, laponske oblike pomanjkanja laktaze ali malabsorpcije glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Oranžno FCF (E110)

Zdravilo Topiramatom Galex 100 mg vsebuje barvilo oranžno FCF (E110). Oranžno FCF (E110) lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv zdravila Topiramatom Galex na druge antiepileptike

Dodatek zdravila Topiramata Galex drugim antiepileptikom (fenitoinu, karbamazepinu, valprojski kislini, fenobarbitalu, primidonu) ne vpliva na njihove plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, razen pri nekaterih bolnikih, pri katerih lahko dodatek zdravila Topiramata Galex zdravljenju s fenitoinom povzroči povečanje plazemske koncentracije fenitoina, ki bi lahko nastalo kot posledica zaviranja poliformne izooblike specifičnega encima (CYP2C19). Zaradi tega morate pri vsakem bolniku, ki jemlje fenitoin in ima klinične znake ali simptome toksičnosti, spremljati koncentracijo fenitoina.

Študija farmakokinetičnih interakcij pri bolnikih z epilepsijo je pokazala, da dodatek topiramata lamotriginu ne vpliva na plazemske koncentracije lamotrigina v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerkih topiramata od 100 do 400 mg/dan. Poleg tega tudi ni bilo sprememb v plazemskih koncentracijah topiramata v stanju dinamičnega ravnovesja med ali po ukinitvi zdravljenja z lamotriginom (srednji odmerek je bil 327 mg/dan).

Topiramata zavira delovanje encima CYP 2C19 in lahko vpliva na druge učinkovine, ki se presnavljajo s tem encimom (npr. diazepam, imipramin, moklobemid, progvanil, omeprazol).

Vpliv drugih antiepileptikov na zdravilo Topiramata Galex

Fenitoin in karbamazepin zmanjšujeta plazemsko koncentracijo zdravila Topiramata Galex. Pri dodatku (ali ukinitvi) fenitoina ali karbamazepina zdravilu Topiramata Galex je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila Topiramata Galex. To opravite s titracijo odmerka do doseganja kliničnega učinka. Pri dodatku ali ukinitvi valprojske kisline pa ni klinično pomembnih sprememb plazemske koncentracije zdravila Topiramata Galex, zato v tem primeru ni potrebna prilagoditev odmerka zdravila Topiramata Galex. Vplivi teh interakcij so povzeti v nadaljevanju:

Sočasno uporabljen antiepileptik	Kontracepcija Antiepileptika	Koncentracija zdravila Topiramata Galex
fenitoin	↔**	↓
karbamazepin	↔	↓
valprojska kislina	↔	↔
lamotrigin	↔	↔
fenobarbital	↔	NP
primidon	↔	NP

↔= ne vpliva na plazemske koncentracije (sprememba ≤15%)

** = povečane plazemske koncentracije pri posameznih pacientih

↓= zmanjšane plazemske koncentracije

NP = niso proučevali

Interakcije z drugimi zdravili

Digoksin

V študiji enkratnih odmerkov se je površina pod krivuljo plazemske koncentracije digoksina v odvisnosti od časa (AUC) zmanjšala za 12 % zaradi sočasne uporabe zdravila Topiramata Galex. Klinični pomen tega izsledka še ni znan. Kadar dodajate ali ukinitve zdravilo Topiramata Galex pri bolnikih, ki se zdravijo z digoksinom, morate biti zelo pozorni na rutinsko spremljanje koncentracije digoksina v serumu.

Zaviralci osrednjega živčevja

Sočasne uporabe zdravila Topiramata Galex z alkoholom ali drugimi zdravili, ki delujejo zaviralno na osrednje

živčevje, niso ovrednotili v kliničnih študijah. Priporočljivo je, da zdravila Topiramata Galex ne uporabljate sočasno z alkoholom ali drugimi zdravili, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje.

*Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)*

Pri sočasni uporabi šentjanževke in topiramata lahko pride do zmanjšanja plazemske koncentracije, ki vodi v neučinkovitost topiramata. Tega medsebojnega delovanja niso preučevali v nobeni klinični študiji.

Peroralni kontraceptivi

V študiji farmakokinetičnih interakcij zdravil pri zdravih prostovoljkah s sočasno uporabo kombiniranega peroralnega kontraceptiva, ki je vseboval 1 mg noretisterona (NET) in 35 µg etinilestradiola (EE), so ugotovili, da zdravljenje z zdravilom Topiramata Galex brez jemanja drugih zdravil v odmerkih od 50 do 200 mg/dan ni povezano s statistično pomembnimi spremembami srednje stopnje izpostavljenosti (AUC) kateri od obeh sestavin peroralnega kontraceptiva. V drugi študiji je bila izpostavljenost etinilestradiolu statistično značilno zmanjšana pri odmerkih topiramata 200 mg/dan (za 18 %), 400 mg/dan (za 21 %) ali 800 mg/dan (za 30 %), ko so ga uporabljali kot dodatno zdravilo pri bolnicah z epilepsijo, ki so jemale valprojsko kislino. V obeh študijah zdravilo Topiramata Galex (v odmerkih od 50–200 mg/dan pri zdravih prostovoljkah in 200-800 mg/dan pri bolnicah z epilepsijo) ni bistveno vplivalo na izpostavljenost noretisteronu. Čeprav se je pri odmerkih od 200 do 800 mg/dan pojavilo od odmerka odvisno zmanjšanje izpostavljenosti etinilestradiolu, ni bilo bistvenih od odmerka odvisnih sprememb v stopnji izpostavljenosti etinilestradiolu pri odmerkih od 50 do 200 mg/dan (pri zdravih prostovoljkah). Klinični pomen opisanih sprememb ni znan. Pri bolnicah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive sočasno z zdravilom Topiramata Galex, je torej treba pomisliti na možnost zmanjšane kontracepcijske učinkovitosti zdravila in močnejše vmesne krvavitve. Bolnicam, ki jemljejo estrogenska kontracepcijska sredstva, morate torej naročiti, naj vas obvestijo o kakršnihkoli spremembah v pojavljanju vmesnih krvavitev, ker je kontracepcijska učinkovitost kontraceptiva lahko zmanjšana, tudi če ne pride do vmesne krvavitve.

Litij

Pri zdravih prostovoljcih so opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti litiju (za 18 % pri AUC) med sočasno uporabo s topiramatom v odmerkih po 200 mg/dan. Pri bolnikih z bipolarno motnjo zdravljenje s topiramatom v odmerkih po 200 mg/dan ni vplivalo na farmakokinetiko litija, vendar so opazili povečanje sistemske izpostavljenosti (za 26 % pri AUC) pri jemanju topiramata v odmerkih do 600 mg/dan. Pri sočasni uporabi litija s topiramatom je torej treba spremljati koncentracije litija.

Risperidon

Študije medsebojnega delovanja zdravil, ki so jih opravili z enkratnim odmerjanjem pri zdravih prostovoljcih ali večkratnim odmerjanjem pri bolnikih z bipolarno motnjo, so dale podobne rezultate. Pri sočasni uporabi s topiramatom v vedno večjih odmerkih (po 100, 250 in 400 mg/dan) so opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti risperidonu (danem v odmerkih od 1 do 6 mg/dan) (za 16 % pri AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerkih 250 mg/dan oziroma za 33 % pri odmerkih 400 mg/dan). Vendar razlike v AUC aktivne frakcije risperidona pri zdravljenju samo z risperidonom in v kombinaciji s topiramatom niso bile statistično značilne. Opazili so le minimalne spremembe v farmakokinetiki aktivne frakcije (risperidon in 9-hidroksirisperidon), brez sprememb pri 9-hidroksirisperidonu. Poleg tega ni bilo pomembnih sprememb niti v sistemski izpostavljenosti aktivni frakciji risperidona ali v sistemski izpostavljenosti topiramatu. V primerih, ko so obstoječemu zdravljenju z risperidonom (1-6 mg/dan) dodali topiramata, so pogosteje poročali o neželenih učinkih, kot pred uvedbo topiramata (250-400 mg/dan). Pred uvedbo topiramata so o neželenih učinkih poročali pri 54%, po uvedbi pa pri 90% bolnikov. Po dodatku topiramata so najpogosteje poročali o

somnolenci (27% po in 12% pred uvedbo topiramata), parestezijah (22% in 0%) in navzei (18% in 9%).

Hidroklorotiazid (HCTZ)

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, opravljeni pri zdravih prostovoljcih, so ovrednotili farmakokinetiko HCTZ (25 mg na 24 ur) in topiramata (96 mg na 12 ur) v stanju dinamičnega ravnovesja pri ločeni in sočasni uporabi. Izsledki študije so pokazali, da se je po dodatku HCTZ topiramatu C_{max} topiramata povečala za 27 %, AUC pa za 29 %. Klinični pomen te spremembe ni znan. Pri dodatku HCTZ zdravljenju s topiramatom bo lahko potrebna prilagoditev odmerka topiramata. Sočasna uporaba topiramata ni bistveno vplivala na farmakokinetiko HCTZ v stanju dinamičnega ravnovesja. Izvidi kliničnih laboratorijskih preiskav so pokazali zmanjšanje serumske koncentracije kalija po jemanju topiramata ali HCTZ, ki je bilo večje, kadar so bolniki prejeli HCTZ in topiramata sočasno.

Metformin

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, opravljeni pri zdravih prostovoljcih, so ovrednotili farmakokinetiko metformina in topiramata v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja, če so metformin uporabljali samostojno ali sočasno s topiramatom. Izsledki študije so pokazali, da se je srednja vrednost C_{max} metformina povečala za 18 %, srednja vrednost AUC_{0-12h} pa za 25 %, medtem, ko se je srednja vrednost količnika CL/F zmanjšala za 20 %, pri sočasni uporabi metformina in topiramata. Topiramata ni vplival na t_{max} metformina. Klinični pomen vpliva topiramata na farmakokinetiko metformina ni pojasnjen. Zdi se, da je pri sočasni uporabi topiramata in metformina plazemski očistek topiramata pri peroralni uporabi zmanjšan, vendar velikost spremembe očistka ni znana. Tudi klinični pomen vpliva metformina na farmakokinetiko topiramata ni pojasnjen.

Pri dodatku ali ukinitvi zdravila Topiramata Galex bolnikom, ki se zdravijo z metforminom, je treba biti zelo pozoren na rutinsko spremljanje bolnikov, da bi pri njih dosegli zadosten nadzor sladkorne bolezni.

Pioglitazon

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, opravljeni pri zdravih prostovoljcih, so ovrednotili farmakokinetiko topiramata in pioglitazona v stanju dinamičnega ravnovesja, kadar so ju uporabljali ločeno ali skupaj. Opazili so 15 % zmanjšanje vrednosti AUC_{τ,ss} za pioglitazon, brez sprememb v vrednosti $C_{max,ss}$, vendar ta izsledek ni bil statistično značilen. Poleg tega so ugotovili 13 % zmanjšanje vrednosti $C_{max,ss}$ in 16 % zmanjšanje vrednosti AUC_{τ,ss} za aktiven hidroksi presnovek, pa tudi 60 % zmanjšanje vrednosti $C_{max,ss}$ in AUC_{τ,ss} za aktiven keto presnovek. Klinični pomen teh izsledkov ni znan. Pri dodatku zdravila Topiramata Galex zdravljenju s pioglitazonom ali pri dodatku pioglitazona zdravljenju z zdravilom Topiramata Galex je treba biti zelo pozoren na rutinsko spremljanje bolnikov, da bi pri njih dosegli zadosten nadzor sladkorne bolezni.

Gliburid

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, opravljeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, so ovrednotili farmakokinetiko gliburida v stanju dinamičnega ravnovesja (v odmerku 5 mg/dan), kadar so ga uporabljali samostojno ali sočasno s topiramatom (v odmerku 150 mg/dan). Med jemanjem topiramata so opazili 25 % zmanjšanje vrednosti AUC₂₄ za gliburid. Tudi stopnja sistemske izpostavljenosti aktivnim presnovkom je bila zmanjšana, in sicer za 13 % pri 4-trans-hidroksi-gliburidu (M1) in za 15 % pri 3-cis-hidroksigliburidu (M2). Sočasna uporaba gliburida ni vplivala na farmakokinetiko topiramata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Pri dodatku topiramata zdravljenju z gliburidom ali pri dodatku gliburida k zdravljenju s topiramatom

je treba biti zelo pozoren na rutinsko spremljanje bolnikov, da bi pri njih dosegli zadosten nadzor sladkorne bolezni.

Druge oblike interakcij

Zdravila, ki povečajo nagnjenost k nastanku ledvičnih kamnov

Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki povečajo nagnjenost k nastanku nefrolitiazе, lahko zdravilo Topiramат Galex poveča tveganje za nefrolitiazо. Med uporabo zdravila Topiramат Galex se je treba izogibati tovrstnim zdravilom, ker lahko ustvarijo fiziološko okolje, ki povečuje tveganje za nastanek ledvičnih kamnov.

Valprojska kislina

Sočasna uporaba topiramata in valprojske kisline je bila povezana s pojavom hiperamonemije z ali brez encefalopatije pri bolnikih, ki so ti dve zdravili dobro prenašali posamezno. V večini primerov so se znaki in simptomi ublažili po ukinitvi katerega od obeh zdravil. Ta neželeni učinek ni posledica farmakokinetične interakcije med zdravili. Razlog, zakaj se med monoterapijo s topiramatom ter pri njegovi sočasni uporabi z drugimi antiepileptiki pojavi hiperamonijemija še ni bil ugotovljen.

Dodatne študije farmakokinetičnih interakcij med zdravili

Opravljene so bile klinične študije za oceno morebitnih farmakokinetičnih interakcij med topiramatom in drugimi zdravili. Spremembe v vrednostih C_{max} ali AUC zaradi tovrstnih interakcij so povzete v nadaljevanju. Drugi stolpec (koncentracija sočasno uporabljenega zdravila) opisuje, kaj se zgodi s koncentracijo sočasno uporabljenega zdravila, navedenega v prvem stolpcu, pri dodatku topiramata. Tretji stolpec (koncentracija topiramata) pa opisuje, kako lahko sočasna uporaba zdravila iz prvega stolpca vpliva na koncentracijo topiramata.

Povzetek izsledkov dodatnih kliničnih študij farmakokinetičnih interakcij med zdravili

Sočasno uporabljeno zdravilo	Koncentracija sočasno uporabljenega zdravila^a	Koncentracija topiramata^a
amitriptilin	↔ 20 % povečanje vrednosti C_{max} in AUC za nortriptilinov presnovek	NP
dihidroergotamin (peroralna in subkutana uporaba)	↔	↔
haloperidol	↔ 31% povečanje vrednosti AUC za reduciran presnovek	NP
propranolol	↔ 17 % povečanje vrednosti C_{max} za 4-OH propranolol (Topiramат Galex 50 mg/12 ur)	9 % in 16 % povečanje vrednosti C_{max} , 9 % in 17 % povečanje vrednosti AUC (za 40 mg oz. 80 mg propranolola/12 ur)
sumatriptan (peroralna in subkutana uporaba)	↔	NP
pizotifen	↔	↔
diltiazem	25 % zmanjšanje vrednosti AUC za diltiazem in 18 % zmanjšanje DEA, ter ↔ za DEM*	20 % povečanje vrednosti AUC
venlafaksin	↔	↔
flunarizin	16 % povečanje vrednosti AUC (Topiramат Galex 50 mg/12 ur) ^b	↔

^a % vrednosti so spremembe v srednjih vrednostih C_{max} ali AUC med zdravljenjem v primerjavi z monoterapijo

↔ = ni bilo vpliva (t.j. sprememba za $\leq 15\%$) na vrednost C_{max} in AUC za matično spojino

NP = niso proučevali

*DEA = desacetildiltiazem, DEM = N-demetildiltiazem

^b Pri preiskovancih, ki so jemali flunarizin v monoterapiji, se je vrednot AUC za flunarizin povečala za 14 %. To povečanje izpostavljenosti bi lahko pripisali kopičenju zdravila med doseganjem stanja dinamičnega ravnovesja.

4.6 Nosečnost in dojenje

Topiramata je teratogen pri miših, podganah in zajcih. Pri podganah topiramata prehaja skozi posteljnično pregrado.

Ni zadostnih in dobro nadzorovanih študij z zdravilom Topiramata Galex pri nosečnicah.

Podatki iz registrov nosečnosti kažejo na povezavo med uporabo zdravila Topiramata Galex med nosečnostjo in kongenitalnimi malformacijami (npr. kraniofacialni defekti kot je volčje žrelo, hipospadije in anomalije, ki vključujejo več telesnih sistemov). Malformacije so bile poročane tako pri monoterapiji s topiramatom, kot tudi pri zdravljenju s topiramatom v kombinaciji z drugimi zdravili. Pri interpretaciji teh podatkov je potrebna previdnost, ker je za oceno tveganja za malformacije potrebnih še več podatkov.

Podatki iz registrov nosečnosti in drugih študij kažejo tudi na povečano tveganje za pojav teratogenih učinkov povezanih z uporabo kombinirane terapije z antiepileptiki v primerjavi z monoterapijo.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Študije pri živalih so pokazale, da se topiramata izloča v mleko samic. Izločanje topiramata v materino mleko tudi pri človeku ni bilo preučevano v nadzorovanih študijah. Na voljo so omejeni podatki, ki kažejo obsežno izločanje topiramata v materino mleko tudi pri človeku. Ker se številne učinkovine izločajo v mleko se je treba odločiti, ali naj mati preneha dojiti, ali pa ji boste začasno ali popolnoma ukinili zdravljenje s topiramatom, pri čemer je treba upoštevati pomembnost zdravila za mater (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri epilepsiji

Nosečnice je treba, pred predpisovanjem topiramata, temeljito poučiti o znanih tveganjih nenadzorovane epilepsije za nosečnost in tveganjih, ki jih predstavlja uporaba zdravila za plod.

Uporaba pri profilaksi migrene

Topiramata je kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite metode kontracepcije (glejte poglavje 4.3 in 4.5 interakcije s peroralnimi kontraceptivi).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Topiramata deluje na osrednje živčevje in lahko povzroči zaspanost, omotico ali druge podobne simptome. Povzroči lahko tudi motnje vida in/ali zamegljen vid. Ti neželeni učinki so lahko nevarni pri tistih bolnikih, ki vozijo vozila ali upravljajo s stroji, še posebej dokler ni znan vpliv zdravila na bolnika.

Študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Varnost topiramata so ovrednotili s pomočjo podatkovne baze kliničnih preskušanj za 4.111 bolnikov (3.182 bolnikov, zdravljenih s topiramatom, in 929 bolnikov, prejelo placebo), ki so sodelovali v 20 dvojno slepih preskušanjih, ter 2.847 bolnikov, ki so sodelovali v 34 odprtih preskušanjih dodatnega zdravljenja primarno generaliziranih tonično-kloničnih epileptičnih napadov, parcialnih epileptičnih napadov, epileptičnih napadov povezanih z Lennox-Gastautovim sindromom ter pri monoterapiji novo diagnosticirane ali pred kratkim diagnosticirane epilepsije in profilaksi migrene. Po jakosti so bili neželeni učinki večinoma blagi do zmerni. Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih in v okviru postmarketinških izkušenj z uporabo zdravila (označeno z *), so podani v Preglednici 1, skupaj z incidencami v kliničnih preskušanjih. Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti:

zelo pogosti	≥ 1/10
pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
občasni	≥ 1/1000 do < 1/100
redki	≥ 1/10.000 do < 1/1000
neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Najpogostejši neželeni učinki (incidenca > 5 % in večja incidenca kot pri placebo za najmanj 1 indikacijo v dvojno slepih nadzorovanih študijah s topiramatom): anoreksija, zmanjšan apetit, bradifrenija, depresija, motnja ekspresivnega govora, nespečnost, motnje koordinacije, zmanjšana pozornost, omotica, disartrija, disgevizija, hipoestezija, letargija, motnje spomina, nistagmus, parestezije, somnolenca, tremor, diplopija, zamegljen vid, driska, slabost, utrujenost, razdražljivost in hujšanje.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki, o katerih so v dvojno slepih nadzorovanih preskušanjih pogosteje poročali pri otrocih kot pri odraslih (≥ 2-krat): zmanjšanje apetita, povečanje apetita, hiperkloremična acidoza, hipokaliemija, nenormalno vedenje, agresivnost, apatija, nezmožnost zaspati, samomorilne misli, motnje pozornosti, letargija, motnje v cirkadianem ritmu spanja, slaba kakovost spanja, povečano soljenje, sinusna bradikardija, nenormalno počutje in motnje hoje.

Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri otrocih in ne pri odraslih v dvojno slepih nadzorovanih preskušanjih: eozinofilija, psihomotorična hiperaktivnost, vrtoglavica, bruhanje, hipertermija, zvišana telesna temperatura in težave z učenjem.

Preglednica 1: Neželeni učinki topiramata

Razvrstitev po organskih sistemih	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Preiskave	zmanjšanje telesne mase	povečanje telesne mase*	prisotnost kristalov v seču, nenormalen izvid tandem-testa hoje, zmanjšanje števila levkocitov	zmanjšanje vrednosti hidrogen-karbonata v krvi	
Srčne bolezni			bradikardija, sinusna		

			bradikardija, palpitacije		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija	levkopenija, trombocitopenija, eozinofilija	nevtropenija*	
Bolezni živčevja	parestezije, somnia, omotica	motnje pozornosti, motnje spomina, amnezija, kognitivne motnje, motnje mišljenja, zmanjšanje psihomotoričnih sposobnosti, konvulzije, motnje koordinacije, tremor, letargija, hipoestezijska, nistagmus, disgezijska, motnje ravnotežja, disartrijska, intencijski tremor, sedacija	zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije grand mal, motnje vidnega polja, kompleksni parcialni epileptični napadi, motnje govora, psihomotorična hiperaktivnost, sinkopa, senzorične motnje, slinjenje, hipersomnija, afazija, ponavljajoč govori, hipokinezijska, diskinezijska, posturalna omotica, slaba kakovost spanja, pekoč občutek, izguba sensorike, parozmija, cerebelarni sindrom, disestezijska, hipogezijska, stupor, okornost, pojav avre, agezijska, disgrafija, disfazija, periferna nevropatija, presinkopa, distonija, mravljinčenje	apraksija, motnje v cirkadianem ritmu spanja, hiperestezijska, hipozmija, anozmija, esencialni tremor, akinezijska, neodzivnost na dražljaje	
Očesne bolezni		zamegljen vid, diplopijska, motnje vida	zmanjšana ostrina vida, skotomi,	enostranska slepota, prehodna	glavkom zaprtega zakotja*, makulopatija*,

			miopija*, nenormalen občutek v očesu*, suho oko, fotofobija, blefarospazem, povečano solzenje, fotopsija, midriaza, presbiopija	slepota, glavkom, motnje akomodacije, spremenjeno zaznavanje globine, svetlikajoči se skotomi, edem veke*, nočna slepota, ambliopija	motnje očesne motorike
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica, tinitus, ušesne bolečine	gluhost, enostranska gluhost, nevrosenzori- čna gluhost, neprijeten občutek v ušesih, poslabšanje suha		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, epistaksa, kongestija nosne sluznice, rinoreja	dispneja pri naporu, hipersekreacija iz paranazalnih sinusov, disfonija		
Bolezni prebavil	slabost, driska	bruhanje, zaprtje, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, trebušne bolečine, suha usta, neprijeten občutek v želodcu, parestezije okoli ust, gastritis, neprijeten občutek v trebuhu	pankreatitis, napenjanje, gastroezofageal ni refluks, bolečine v spodnjem delu trebuha, hipoestezija okoli ust, krvavitev iz dlesni, napihnenost trebuha, neprijeten občutek v epigastriju, občutljivost trebuha, hipersekreacija sline, bolečine v ustih, zadah iz ust, glosodinija		
Bolezni sečil		nefrolitiza, polakisurija,	ledvični kamni, inkontinenca	kamni v sečevodu,	

		disurija	seča, hematurija, inkontinenca, nujna potreba po uriniranju, ledvične kolike, ledvične bolečine	ledvična tubularna acidoza*	
Bolezni kože in podkožja		alopecija, izpuščaj, pruritus	anhidroza, obrazna hipoestezija, urtikarija, eritem, generaliziran pruritus, makularni izpuščaj, sprememba barve kože, alergijski dermatitis, otekanje obraza	Stevens- Johnsonov sindrom*, multiformni eritem*, nenormalen vonj kože, periorbitalni edem*, omejena urtikarija	toksična epidermalna nekroliza*
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva		artralgiya, mišični krči, mialgija, trzanje mišic, mišična šibkost, mišičnoskeletalne bolečine v prsih	otekanje sklepov*, mišično- skeletalna okorelost, bolečine v boku, mišična utrujenost	neprijeten občutek v udih*	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija, zmanjšanje apetita	metabolična acidoza, hipokaliemija, povečanje apetita, polidipsija	hiperklore- mična acidoza	
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis*				
Žilne bolezni			hipotenzija, ortostatska hipotenzija, pordelost, navali vročine	Raynaudov fenomen	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zvišana telesna temperatura, astenija, razdražljivost, motnje hoje, nenormalen občutek, občutek	hipertermija, žeja, gripi podobna bolezen*, počasnost, periferna hladnost, občutek	obrazni edem, kalcinoza	

		bolehnosti	opijanjenosti, občutek vznemirjenosti		
Socialne okoliščine			težave z učenjem		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost			alergijski edem*, edem veznice*
Motnje reprodukcije in dojk			motnje erekcije, spolne motnje		
Psihiatrične motnje	depresija	bradifrenija, nespečnost, motnje ekspresivnega govora, tesnoba, stanje zmedenosti, dezorientacija, agresivnost, spremenjeno razpoloženje, vznemirjenost, nihanje razpoloženja, depresivno razpoloženje, jeza, nenormalno vedenje	samomorilne misli, poskus samomora, halucinacije, psihotične motnje, slišne halucinacije, vidne halucinacije, apatija, nezmožnost spontanega govora, motnje spanja, labilnost čustvovanja, zmanjšanje libida, nemir, jok, disfemija, evforično razpoloženje, paranoja, perseveracija, panični napadi, jokavost, motnje branja, nezmožnost zaspati, plitvo čustvovanje, nenormalno mišljenje, izguba libida, nemir, nespečnost sredi noči, hitro preusmerjanje pozornosti, zbujanje zgodaj zjutraj, panične reakcije, vzneseno razpoloženje	manija, anorgazmija, panična motnja, motnje spolnega vzburjenja, obupanost*, motnje orgazma, hipomanija, oslavljen orgazem	

*Neželeni učinki iz spontanih poročil v okviru postmarketinških izkušenj – njihova pogostnost je bila izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih prdsekušanj.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja topiramata. Med njegove znake in simptome sodijo konvulzije, zaspanost, motnje govora, zamegljen vid, diplopija, motnje mišljenja, letargija, motnje koordinacije, stupor, hipotenzija, trebušne bolečine, vznemirjenost, omotica in depresija. Klinične posledice prevelikega odmerjanja v večini primerov niso bile hude, vendar so poročali tudi o smrtnih primerih po prevelikem odmerjanju več učinkovin, vključno s topiramatom.

Preveliko odmerjanje topiramata lahko povzroči hudo metabolično acidozo (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje

Če je pri akutnem prevelikem odmerjanju topiramata bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, mu je treba nemudoma izprazniti želodec, z izpiranjem želodca ali s sprožanjem bruhanja. Raziskave so pokazale, da se *in vitro* topiramat adsorbira s pomočjo aktivnega oglja. Uvedite ustrezno podporno zdravljenje in zagotovite dobro hidracijo bolnika. Raziskave so pokazale tudi, da je hemodializa učinkovit način za odstranjevanje topiramata iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antiepileptiki, zdravila proti migreni; oznaka ATC: N03AX11

Topiramat uvrščamo v skupino s sulfatom substituiranih monosaharidov. Natančen mehanizem delovanja topiramata pri profilaksi epileptičnih napadov in migrene ni znan. Elektrofiziološke in biokemične študije na kultiviranih nevronih so pokazale tri lastnosti topiramata, ki bi lahko prispevale k njegovi antiepileptični učinkovitosti.

Topiramat je zaviral ponavljajoče se akcijske potenciale, ki jih je sprožila stalna depolarizacija nevronov, kar kaže na blokado natrijevih kanalčkov v odvisnosti od njihovega stanja. Topiramat je tudi povečal pogostnost aktivacije receptorjev GABA_A z γ -aminobutiratom in okrepil sposobnost GABA za sprožanje pretoka kloridnih ionov v nevrone, kar kaže, da topiramat okrepi delovanje tega zaviralnega živčnega prenašalca.

Zgoraj opisanega učinka topiramata ni mogel preprečiti flumazenil, antagonist benzodiazepinov, in topiramat tudi ni podaljšal časa odprtosti kanalčkov. Po tem se topiramat razlikuje od barbituratov, ki vplivajo na receptorje GABA_A.

Ker se antiepileptični profil topiramata močno razlikuje od antiepileptičnega profila benzodiazepinov, lahko topiramat učinkuje na za benzodiazepine neobčutljiv podtip receptorjev GABA_A. Topiramat je tudi zmanjšal sposobnost kainata za aktivacijo receptorjev za kainat/AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kislina) - podtip ekscitatorne aminokislina (glutamat), ni pa imel vidnega vpliva na aktivnost N-metil-D-aspartata (NMDA) pri podtipu receptorjev za NMDA. Ti učinki topiramata so bili odvisni od koncentracije, v razponu od 1- μ M do 200 μ M, minimalno aktivnost pa so opazili pri 1 μ M do 10 μ M.

Topiramata tudi zavira nekatere izoencime karboanhidraze. Ta farmakološki učinek topiramata pa je šibkejši od učinka acetazolamida, ki je znan zaviralec karboanhidraze, zato menijo, da ne predstavlja pomembne komponente antiepileptične aktivnosti topiramata.

V študijah na živalih je topiramata pokazal antikonvulzivno delovanje pri podganah in miših v testu epileptičnih napadov po elektrošokih (maximal electroshock seizure - MES). Učinkovit je bil tudi pri glodalskih modelih epilepsije, v katerih so s stimulacijo amigdale ali s splošno ishemijo sprožali tonične epileptične napade in absencam podobne epileptične napade pri spontano epileptičnih podganah (SER) ter tonične in klonične epileptične napade pri podganah. Topiramata je le slabo učinkovit pri zaviranju kloničnih epileptičnih napadov, ki jih povzroča antagonist receptorjev GABA_A pentilentetrazol.

Študije pri miših, ki so jim sočasno dajali topiramata in karbamazepin ali fenobarbital, so pokazale sinergistično antikonvulzivno delovanje, medtem ko je bilo pri kombiniranju s fenitoinom vidno aditivno antikonvulzivno delovanje. V dobro nadzorovanih preskušanih dodatnega zdravljenja s topiramatom niso ugotovili korelacije med najnižjimi plazemskimi koncentracijami topiramata in njegovo klinično učinkovitostjo. Pri človeku tudi ni bilo znakov pojava tolerance na zdravilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V primerjavi z drugimi antiepileptiki kaže farmakokinetični profil topiramata dolgo razpolovno dobo v plazmi ter linearno farmakokinetiko, izločanje pretežno z ledvicami, ni pomembne vezave na beljakovine in klinično pomembnih aktivnih presnovkov.

Topiramata ni močan induktor encimov za presnovo zdravil. Bolniki ga lahko jemljejo ne glede na obroke. Rutinsko spremljanje plazemskih koncentracij topiramata ni potrebno. V kliničnih študijah niso opazili odvisnosti med plazemskimi koncentracijami zdravila in njegovo učinkovitostjo ter pojavljanjem neželenih učinkov.

Absorpcija

Topiramata se absorbira hitro in dobro. Po peroralnem dajanju 100 mg topiramata zdravim preiskovancem je bila srednja vrednost njegove največje plazemske koncentracije (C_{max}) 1,5 µg/ml dosežena v 2 do 3 urah (T_{max}).

Če so jo izračunali na podlagi merjenja radioaktivnosti v urinu, je bila srednja stopnja absorpcije 100 mg peroralnega odmerka topiramata-C¹⁴ najmanj 81 %. Hrana ni klinično pomembno vplivala na biološko uporabnost topiramata.

Porazdelitev

Običajno je 13 do 17 % topiramata vezanega na plazemske beljakovine. Na eritrocitih so opazili vezavno mesto za topiramata z majhno kapaciteto vezave, ki je nasičena že pri plazemskih koncentracijah nad 4 µg/ml. Porazdelitveni volumen topiramata je bil močno odvisen od odmerka. Njegov srednji navidezni porazdelitveni volumen je bil od 0,80 do 0,55 l/kg pri razponu enkratnih odmerkov od 100 do 1.200 mg. Opazili so tudi vpliv spola na porazdelitveni volumen topiramata. Vrednosti za ženske so znašale približno 50 % vrednosti za moške. Ta pojav so pripisali večjemu odstotku telesne maščobe pri ženskah in ni klinično pomemben.

Presnova

Pri zdravih prostovoljcih se topiramata le malo presnavlja (~20 %). Pri bolnikih, ki prejemajo sočasno antiepileptično terapijo z znanimi induktorji encimov za presnovo zdravil, se ga presnovi do 50 %. Iz plazme, urina in blata ljudi so opravili izolacijo, karakterizacijo in identifikacijo šestih presnovkov, ki nastanejo s hidrosilacijo, hidrolizo in glukuronidacijo topiramata. Vsak od teh presnovkov predstavlja manj kot 3 % skupne radioaktivnosti, izločene po jemanju topiramata-C¹⁴. Testirali so dva presnovka, ki sta ohranila večino strukture topiramata, in ugotovili, da imata malo ali nič

antikonvulzivnega delovanja.

Izločanje

Pri človeku je glavna pot izločanja nespremenjenega topiramata in njegovih presnovkov skozi ledvice (najmanj 81 % odmerka). V štirih dneh se je s sečem izločilo približno 66 % odmerka topiramata-C¹⁴ v nespremenjeni obliki. Po jemanju 50 mg topiramata dvakrat na dan je znašal njegov srednji ledvični očistek približno 18 ml/min, po jemanju 100 mg topiramata dvakrat na dan je znašal približno 17 ml/min. Obstajajo dokazi o tubularni reabsorpciji topiramata v ledvicah. Te izsledke so podprle tudi študije pri podganah, ki so jim topiramata dajali sočasno s probenecidom, saj so pri tem opazili bistveno povečanje ledvičnega očistka topiramata. Običajno znaša plazemski očistek topiramata pri človeku po peroralni uporabi približno 20 do 30 ml/min.

Topiramata je pokazal majhno variabilnost plazemskih koncentracij med posamezniki, torej ima predvidljivo farmakokinetiko. Farmakokinetika topiramata je linearna, njegov plazemski očistek je konstanten in pri zdravih preiskovancih površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa narašča sorazmerno odmerku v razponu enkratnih peroralnih odmerkov od 100 mg do 400 mg. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic lahko traja od 4 do 8 dni, da dosežejo plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja. Srednja vrednost C_{max} po večkratnem dajanju 100 mg peroralnih odmerkov dvakrat na dan pri zdravih prostovoljcih je znašala 6,76 µg/ml. Po dajanju večkratnih odmerkov 50 mg in 100 mg topiramata dvakrat na dan je bila srednja vrednost razpolovne dobe izločanja topiramata iz plazme približno 21 ur.

Pri sočasnem dajanju večkratnih odmerkov topiramata od 100 mg do 400 mg dvakrat na dan skupaj s fenitoinom ali karbamazepinom je prišlo do povečanja plazemske koncentracije topiramata, ki je bilo sorazmerno odmerku.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic imajo zmanjšan plazemski in ledvični očistek topiramata ($CL_{CR} \leq 60$ ml/min) in bolniki v zadnjem stadiju ledvične bolezni imajo zmanjšan plazemski očistek. Zaradi tega lahko pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic pri danem odmerku pričakujemo večje plazemske koncentracije topiramata v stanju dinamičnega ravnovesja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Topiramata se učinkovito odstranjuje iz plazme s hemodializo.

Plazemski očistek topiramata je zmanjšan pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro.

Plazemski očistek topiramata ostane nespremenjen pri starostnikih, ki nimajo ledvične osnovne bolezni.

Pediatrični bolniki (farmakokinetika, do 12 let starosti)

Farmakokinetični podatki o uporabi topiramata pri otrocih, kakor tudi pri odraslih, ki so ga prejeli kot adjuvantno terapijo, so bili linearni, pri čemer je bil očistek neodvisen od odmerka, plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pa so naraščale sorazmerno odmerku. Pri otrocih je očistek zdravila večji in njegova razpolovna doba krajša, zato so lahko pri njih plazemske koncentracije topiramata za isti odmerek v mg/kg manjše kot pri odraslih. Kakor pri odraslih pa lahko antiepileptiki, ki inducirajo jetrne encime, zmanjšajo njegove plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kljub temu, da je bila toksičnost pri samcih in samicah nizka (8 mg/kg/dan), v nekliničnih študijah plodnosti niso opazili učinkov na plodnost samcev in samic podgan pri odmerkih do 100 mg/kg/dan. V predkliničnih študijah so ugotovili, da ima topiramata teratogene učinke pri preskušanih vrstah (miši, podgane, kunci). Pri odmerku 500 mg/kg/dan in v povezavi s toksičnostjo za samice, je bilo pri miših

zmanjšano zakostenevanje in masa ploda. Pri miših je bilo celokupno število malformacij plodov povečano v vseh skupinah, ki so prejemale učinkovino (20, 100 in 500 mg/kg/dan). Pri podganah so pri 20 mg/kg/dan opazili z odmerkom povezano toksičnost za samice in zarodek/plod (zmanjšana masa plodu in/ali zakostenevanje) ter teratogene učinke (okvare prstov ali okončin) pri 400 mg/kg/dan ali več. Pri kuncih so opazili od odmerka odvisno toksičnost za samice pri 10 mg/kg/dan s toksičnostjo za zarodek/plod (povečana smrtnost) pri 35 mg/kg/dan in teratogene učinke (malformacije reber in vretenc) pri 120 mg/kg/dan. Teratogeni učinki pri podganah in kuncih so bili podobni učinkom pri zaviralcih karboanhidraze, ki jih niso povezali z malformacijami pri ljudeh. Z manjšimi masami ob kotitvi in med laktacijo so se pokazali tudi učinki na rast mladičev samic, ki so prejemale 20 ali 100 mg/kg/dan med brestjo in laktacijo. Pri podganah topiramata prehaja preko placent. Pri mladičih podgan so dnevni odmerki topiramata do 300 mg/kg/dan v obdobju, ki ustreza otroštvu in adolescenci povzročili podobne toksične učinke kot pri odraslih živalih (zmanjšanje količine zaužite hrane, zmanjšanje telesne mase, centrolobularna hepatocelularna hipertrofija). Ni bilo pomembnih učinkov na rast dolgih kosti (golenica) ali mineralno gostoto kosti (stegenica), odstavljanje od sesanja, razvoj spolnih organov, nevrološki razvoj (vključno z oceno spomina in učenja), parjenje in plodnost ali parametre hysterotomije. *In vitro* in *in vivo* testi mutagenosti, niso pokazali genotoksičnosti topiramata.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
manitol
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
predgelirani škrob L.M.
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
karnauba vosek

Obloga 25 mg filmsko obložene tablete:

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)

Obloga 50 mg filmsko obložene tablete:

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
makrogol 4000
smukec
propilenglikol
titanov dioksid (E171)
kinolinsko rumeno (E104)

Obloga 100 mg filmsko obložene tablete:

hipromeloza (E464)
propilenglikol
titanov dioksid (E171)

oranžno FCF (E110)
smukec

Obloga 200 mg filmsko obložene tablete:

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

HDPE večodmerni vsebnik: 3 leta
pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/aluminija: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

HDPE večodmerni vsebnik: Ni posebnih navodil.
Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/aluminija:

100 mg: Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
25 mg, 50 mg in 200 mg: Ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE multiodmerni vsebnik z vrečko s sušilnim sredstvom: vsako pakiranje vsebuje 60 tablet.

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/aluminija: vsako pakiranje vsebuje po 28 ali 60 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Galex d.d.
Tišinska ulica 29g
9000 Murska Sobota
Slovenija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

25 mg: škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-707/10
škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-708/10

50 mg: škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-709/10
škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-710/10

100 mg: škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami (4 x 7 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-711/10
škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-712/10

200 mg: škatla z 28 filmsko obloženimi tabletami (4 x 7 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-713/10
škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-714/10

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

14.08.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.03.2010