

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Topamax 15 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 15 mg topiramata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsebuje tudi sladkorne kroglice, ki vsebujejo najmanj 62,5 % do največ 91,5 % saharoze.

Ena 15 mg kapsula vsebuje od 28,1 do 41,2 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula, sestavljena iz belega neprozornega dela (telo kapsule) in brezbarvnega prozornega dela (pokrovček kapsule), velikosti 2. Na telesu kapsule je napis "15 mg", na pokrovčku pa "TOP". Vsebuje bele do belkaste pelete.

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

Odmerjanje

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

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

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 zvečanje 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 topiramat ukinjali postopoma 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 zveča. Če je klinično indicirano, bo potrebno zmanjšati odmerek zdravila Topamax (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 zvečujte 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 zvečanji 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 zvečujte 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 zvečanji 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 zvečujte 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 Topamax (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 zvečujte 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 zvečujte v tedenskih ali dvotedenskih presledkih po 25 mg/dan. Če bolnik ne prenaša te sheme zdravljenja, lahko uporabite tudi daljše razmike med posameznimi zvečanji 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 zvečanega tveganja za pojav neželenih učinkov.

Pediatrična populacija

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

Splošna priporočila za odmerjanje zdravila Topamax pri posebnih skupinah bolnikov

Okvara ledvic

Pri predpisovanju topiramata bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic ($Cl_{CR} \leq 70$ 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. Priporočena je uporaba polovičnega začetnega in vzdrževalnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Ker se topiramata s hemodializo izloči iz plazme, je treba bolnikom s končno odpovedjo ledvic na dializi dati dodaten odmerek zdravila Topamax 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 (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

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

Starostniki

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

Način uporabe

Zdravilo Topamax je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet in trdih kapsul za peroralno uporabo. Priporočljivo je, da filmsko obloženih tablet ne drobite. Trde kapsule so na voljo bolnikom, ki ne morejo pogoltniti tablet, npr. otrokom in starejšim.

Trdo kapsulo zdravila Topamax lahko bolnik pogoltne celo ali pa jo zaužije tako, da jo previdno odpre in celotno vsebino kapsule strese na majhno količino (čajno žličko) mehke hrane. To mešanico zdravila in hrane naj bolnik pogoltne takoj in je ne sme žvečiti. Poleg tega mešanice tudi ne sme shranjevati za kasnejšo uporabo.

Zdravilo Topamax lahko bolnik jemlje ne glede na obroke.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Enako, kot pri drugih antiepileptičnih zdravilih, pri uporabi topiramata pri nekaterih bolnikih lahko pride do zvečanja 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 nefrolitiaze (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).

Ženske v rodni dobi

Topiramat lahko pri nosečnicah povzroči okvaro in zastoj rasti plodu (majhna telesna masa za gestacijsko starost in majhna porodna telesna masa). Podatki severnoameriškega registra nosečnosti pri antiepileptičnem zdravljenju za monoterapijo s topiramatom (NAAED- North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry) so pokazali približno 3-krat zvečano prevalenco glavnih kongenitalnih malformacij (4,3 %) v primerjavi s kontrolno skupino, v kateri ženske niso prejemale antiepileptikov (1,4 %). Poleg tega podatki iz drugih študij kažejo na zvečano tveganje za pojav teratogenih učinkov, povezanih z uporabo kombinirane terapije z antiepileptiki v primerjavi z monoterapijo.

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja s topiramatom opraviti test nosečnosti, priporočljiva pa je tudi uporaba učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Bolnica mora biti podrobno seznanjena s tveganji, povezanimi z uporabo topiramata med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Oligohidroza

V povezavi z jemanjem topiramata so poročali o oligohidrozi (zmanjšanem potenju). Zmanjšano potenje in hipertermija (zvišana telesna temperatura) se lahko pojavita predvsem pri otrocih, izpostavljenih visoki temperaturi okolja.

Motnje razpoloženja / depresija

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

Samomor/samomorilne misli

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno zvečanje 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 zvečanega tveganja za topiramat.

V dvojno slepih kliničnih študijah 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 8652 zdravljenih bolnikov) in s skoraj trikrat višjo pojavnostjo kot pri placebo (0,2 %; pri 8 bolnikih na 4045 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.

Hude kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli topiramata so poročali o hudih kožnih reakcijah, Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, da so bolniki obveščeni o znakih hudih kožnih reakcij. Če sumite na SJS ali TEN, je treba zdravljenje z zdravilom Topamax prekiniti.

Nefrolitiaz

Pri nekaterih bolnikih, še posebej pri tistih, ki so nagnjeni k nefrolitiaz, lahko obstaja zvečano 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.

Dejavniki tveganja za nefrolitiaz so ledvični kamni v preteklosti, nefrolitiaz v družinski anamnezi in hiperkalciurija (glejte odstavek Metabolična acidoza in zapleti spodaj), vendar noben od teh dejavnikov tveganja ne more zanesljivo napovedati pojava ledvičnih kamnov med zdravljenjem s topiramatom. Poleg tega imajo lahko zvečano tveganje tudi bolniki, ki jemljejo druga zdravila, katerih uporaba je povezana s pojavom nefrolitiaz.

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri predpisovanju topiramata bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic ($Cl_{CR} \leq 70$ ml/min) je potrebna previdnost, ker sta pri njih plazemski in ledvični očistek topiramata zmanjšana. Za priporočila za odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

Zmanjšano delovanje jeter

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

Sindrom akutne miopije in sekundarnega glavkoma zaprtega zakotja

Pri bolnikih, ki jemljejo topiramata, so poročali o sindromu, ki je sestavljen iz akutne miopije v povezavi s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Med simptome sodi akutni pojav zmanjšane ostrine vida in/ali očesnih bolečin. Oftalmološki pregled lahko pokaže nekaj ali vse od naslednjega: miopijo, midriazo, splitvenje sprednje očesne komore, očesno hiperemijo (pordelost), odmike žilnice, odstopa pigmentnega epitelija mrežnice, strije rumene pege in zvišan očesni tlak. 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 čim 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 katere koli 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.

Izpadi vidnega polja

Pri bolnikih, ki so prejeli topiramata so, neodvisno od zvišanja intraokularnega pritiska, poročali o izpadih vidnega polja. V kliničnih študijah so bili po prekinitvi zdravljenja s topiramatom ti neželeni učinki večinoma reverzibilni. Če se kadar koli med zdravljenjem s topiramatom pojavijo izpadi vidnega polja, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Metabolična acidoza in zapleti

Zdravljenje s topiramatom je povezano z nastankom hiperkloremične metabolične acidoze brez anionske vrzeli (t.j. zmanjšana koncentracije 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 zvečujejo 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, nezdravljena metabolična acidoza zvečuje tveganje za nefrolitiazno in nefrokalcinozo, ki lahko vodita v osteopenijo (glejte odstavek Nefrolitiazna zgoraj).

Pri otrocih lahko kronična metabolična acidoza zmanjša hitrost rasti. Pri odraslih niso sistematično preučevali vpliva zdravljenja s topiramatom na kosti. Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 15 let, je bila izvedena enoletna, odprta študija (glejte poglavje 5.1).

Odvisno od bolnikovih osnovnih bolezni priporočamo pri zdravljenju s topiramatom ustrezne preiskave, vključno z določanjem serumske koncentracije hidrogenkarbonata. Merjenje serumske koncentracije hidrogenkarbonata se priporoča, kadar so prisotni znaki in simptomi (kot so globoko dihanje po Kussmaulu, dispneja, anoreksija, navzea, bruhanje, prekomerna utrujenost, tahikardija ali aritmija), ki kažejo na metabolično acidozo. 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 zvečano tveganje za pojav metabolične acidoze, je treba topiramatom uporabljati previdno.

Poslabšanje kognitivne funkcije

Vzrokov kognitivnih motenj pri epilepsiji je lahko več, lahko je to osnovna etiologija zaradi epilepsije ali antiepileptično zdravljenje. Pri odraslih, ki so se zdravili s topiramatom so v literaturi poročali o primerih poslabšanja kognitivne funkcije, ki je vodila do zmanjšanja odmerka ali v prekinitvev zdravljenja. Vendar pa so izidi kognitivnih študij pri otrocih, zdravljenih s topiramatom pomanjkljivi in je njihove učinke potrebno še pojasniti.

Hiperamoniemija in encefalopatija

Pri zdravljenju s topiramatom so poročali o hiperamoniemiji z ali brez encefalopatije (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je pri uporabi topiramata tveganje za hiperamoniemijo povezano z odmerkom. O hiperamoniemiji so poročali pogosteje pri sočasni uporabi topiramata in valprojske kisline (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi nepojasnjena letargija ali spremembe v duševnem stanju, povezane s topiramatom v monoterapiji ali kot dodatnega zdravila, je priporočljivo upoštevati hiperamonemično encefalopatijo in merjenje koncentracije amoniaka.

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 zvečan vnos hrane.

Intoleranca na saharozo

Zdravilo Topamax vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv zdravila Topamax na druge antiepileptike

Dodatek zdravila Topamax 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 Topamax zdravljenju s fenitoinom povzroči zvečanje 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 CYP2C19 in lahko vpliva na druge učinkovine, ki se presnavljajo s tem encimom (npr. diazepam, imipramin, moklobemid, progvanil, omeprazol).

Vpliv drugih antiepileptikov na zdravilo Topamax

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

Sočasno uporabljen antiepileptik	Koncentracija antiepileptika	Koncentracija zdravila Topamax
fenitoin	↔**	↓
karbamazepin (CBZ)	↔	↓
valprojska kislina	↔	↔
lamotrigin	↔	↔
fenobarbital	↔	NP
primidon	↔	NP
↔ = ne vpliva na plazemske koncentracije (sprememba ≤ 15 %)		
** = zvečane plazemske koncentracije pri posameznih bolnikih		
↓ = 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 Topamax. Klinični pomen tega izsledka še ni znan. Kadar dodajate ali ukinjate zdravilo Topamax pri bolnikih, ki se zdravijo z digoksinom, morate biti zelo pozorni na rutinsko spremljanje koncentracije digoksina v serumu.

Zaviralci osrednjega živčevja

Sočasne uporabe zdravila Topamax z alkoholom ali drugimi zdravili, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje, niso ovrednotili v kliničnih študijah. Priporočljivo je, da zdravila Topamax 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 Topamax 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 Topamax (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 Topamax, 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 kakršnih koli 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 zvečanje 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 zvečala 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 topiramat 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 zvečala 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. Topiramat 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 Topamax 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 $AUC_{\tau,ss}$ za aktiven hidroksi presnovek, pa tudi 60 % zmanjšanje vrednosti $C_{max,ss}$ in $AUC_{\tau,ss}$ za aktiven keto presnovek. Klinični pomen teh izsledkov ni znan. Pri dodatku zdravila Topamax zdravljenju s pioglitazonom ali pri dodatku pioglitazona zdravljenju z zdravilom Topamax je treba biti zelo pozoren na rutinsko spremljanje bolnikov, da bi pri njih dosegli zadosten nadzor sladkorne bolezni.

Glibenklamid

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, opravljeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, so ovrednotili farmakokinetiko glibenklamida 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 AUC_{24} glibenklamida. 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 glibenklamida ni vplivala na farmakokinetiko topiramata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Pri dodatku topiramata zdravljenju z glibenklamidom ali pri dodatku glibenklamida 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 zvečajo nagnjenost k nastanku ledvičnih kamnov

Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki zvečajo nagnjenost k nastanku nefrolitiaz, lahko zdravilo Topamax zveča tveganje za nefrolitiaz. Med uporabo zdravila Topamax se je treba izogibati tovrstnim zdravilom, ker lahko ustvarijo fiziološko okolje, ki zvečuje 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 (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ta neželeni učinek ni posledica farmakokinetične interakcije med zdravili.

V povezavi s sočasno uporabo topiramata in valprojske kisline (VPA) z ali brez hiperamoniemije, so poročali o hipotermiji, opredeljeni kot nenameren padec telesne temperature do $< 35^{\circ}\text{C}$. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo topiramat in valprojsko kislino, se lahko ta neželeni učinek pojavi po začetku zdravljenja s topiramatom ali po zvečanju dnevnega odmerka.

Varfarin

Pri bolnikih, zdravljenih s topiramatom v kombinaciji z varfarinom, so poročali o zmanjšanju protrombinskega časa (PČ)/internacionalnega normaliziranega razmerja (INR). Zato je treba pri bolnikih, ki sočasno prejemajo topiramat in varfarin, skrbno spremljati vrednosti INR.

Dodatne študije farmakokinetičnih interakcij med zdravili

Opravljenе 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 % zvečanje vrednosti C_{max} in AUC za nortriptilinov presnovek	NP
dihidroergotamin (peroralna in subkutana uporaba)	↔	↔
haloperidol	↔ 31 % zvečanje vrednosti AUC za reduciran presnovek	NP
propranolol	↔ 17 % zvečanje vrednosti C_{max} za 4-OH propranolol (TPM 50 mg/12 ur)	9 % in 16 % zvečanje vrednosti C_{max} , 9 % in 17 % zvečanje 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 % zvečanje vrednosti AUC
venlafaksin	↔	↔
flunarizin	16 % zvečanje vrednosti AUC (TPM 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 vrednosti 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 vrednost AUC za flunarizin zvečala za 14 %. To zvečanje izpostavljenosti bi lahko pripisali kopičenju zdravila med doseganjem stanja dinamičnega ravnovesja.		

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje povezano z epilepsijo in uporabo antiepileptikov na splošno

JAZMP-II/102-20.4.2022

Ženske v rodni dobi se morajo posvetovati s specialistom. Če ženska načrtuje nosečnost je treba znova oceniti potrebo po antiepileptičnem zdravljenju. Pri ženskah, ki se zdravijo zaradi epilepsije, se je treba izogniti nenadni prekinitvi antiepileptikov, ker lahko povzroči izbruh napadov z resnimi posledicami za žensko in nerojenega otroka. Če je le možno, je treba uporabiti le en antiepileptik, ker je zdravljenje z več antiepileptiki (odvisno od antiepileptika) povezano z večjim tveganjem za kongenitalne malformacije.

Tveganje, povezano z uporabo topiramata

Topiramat je teratogen pri miših, podganah in kuncih (glejte poglavje 5.3). Pri podganah topiramat prehaja skozi posteljnično pregrado.

Pri ljudeh topiramat prehaja skozi placento, o podobnih koncentracijah so poročali v krvi popkovnice in v krvi mater.

Klinični podatki iz registrov nosečnosti kažejo, da imajo otroci, izpostavljeni monoterapiji s topiramatom:

- v prvem trimesečju zvečano tveganje za kongenitalne malformacije (posebno za volčje žrelo, hipospadije in anomalije, ki vključujejo več telesnih sistemov). Podatki severnoameriškega registra nosečnosti pri antiepileptičnem zdravljenju za monoterapijo s topiramatom (NAAED – North American Antiepilepsy Drug Pregnancy Registry) so pokazali približno 3-krat zvečano prevalenco kongenitalnih malformacij (4,3 %) v primerjavi s kontrolno skupino (1,4 %), v kateri ženske niso jemale antiepileptikov. Poleg tega podatki iz drugih študij kažejo na zvečano tveganje za pojav teratogenih učinkov povezanih z uporabo kombinirane terapije z antiepileptiki v primerjavi z monoterapijo. Poročali so, da je tveganje povezano z odmerkom; te učinke so opazili pri vseh odmerkih. Pri ženskah, ki so bile zdravljene s topiramatom in so rodile otroka s kongenitalno malformacijo, obstaja zvečano tveganje za pojav malformacij v naslednjih nosečnostih, če so izpostavljene topiramatu.
- zvečano pojavnost majhne porodne telesne mase (< 2500 gramov) v primerjavi s kontrolno skupino.
- zvečano pojavnost majhne porodne telesne mase glede na gestacijsko starost (SGA – small for gestational age, določeno z rojstno telesno maso pod 10. percentilom razporeditve porodnih tež za gestacijsko starost, glede na otrokov spol). Dolgoročnih posledic SGA ni možno določiti.

Uporaba pri epilepsiji

Pri ženskah v rodni dobi je priporočljivo razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Za ženske v rodni dobi, ki jemljejo topiramat, je priporočljiva uporaba učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.5), temeljito pa jih je treba poučiti o vseh znanih tveganjih nenadzorovane epilepsije za nosečnost in možnih tveganjih, ki jih predstavlja uporaba zdravila za plod. Če ženska načrtuje nosečnost, je pred zanositvijo priporočljiv pregled in ponovna ocena zdravljenja, razmisliti pa je treba tudi o drugih možnostih zdravljenja. Ženske, ki jemljejo zdravilo v prvem trimesečju nosečnosti je treba do poroda skrbno spremljati.

Uporaba pri profilaksi migrene

Topiramat je kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovite metode kontracepcije (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Dojenje

Študije pri živalih so pokazale, da se topiramat izloča v mleko samic. Izločanje topiramata v materino mleko pri človeku v nadzorovanih študijah niso preučevali. Na voljo so omejeni podatki, ki kažejo obsežno izločanje topiramata v materino mleko tudi pri človeku. Učinki, ki so jih opazili pri dojenih novorojencih/otrocih zdravljenih mater so vključevali drisko, zaspanost, razdražljivost in nezadostno pridobivanje telesne mase. Zato se je treba odločiti, ali naj mati preneha dojiti, ali pa ji začasno ali popolnoma ukinete zdravljenje s topiramatom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja s topiramatom za mater (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

Študije pri živalih niso pokazale vpliva topiramata na plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinek topiramata na plodnost pri človeku ni bil ugotovljen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Topamax ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Topiramat 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.

4.8 Neželeni učinki

Varnost topiramata so ovrednotili s pomočjo podatkovne baze kliničnih preskušanj za 4111 bolnikov (3182 bolnikov, zdravljenih s topiramatom, in 929 bolnikov, prejemale placebo), ki so sodelovali v 20 dvojno slepih preskušanjih, ter 2847 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.

Preglednica 1: Neželjeni učinki topiramata					
Razvrstitev po organskih sistemih	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis*				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	levkopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija	nevtropenija*	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost			alergijski edem*
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija, zmanjšanje apetita	metabolična acidoza, hipokaliemija, zvečanje apetita, polidipsija	hiperkloremična acidoza, hiperamonemija*, hiperamonemična encefalopatija*	
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 zaspiti, plitvo čustvovanje, nenormalno mišljenje, izguba libida, nemir, nespečnost sredi noči, hitro preusmerjanje pozornosti, zbujanje zgodaj zjutraj, panične reakcije, vzneseno razpoloženje	manija, panična motnja, obupanost*, hipomanija	
Bolezni živčevja	parestezije,	motnje	zmanjšana	apraksija, motnje v	

	<p>somnolenca, omotica</p>	<p>pozornosti, motnje spomina, amnezija, kognitivne motnje, motnje mišljenja, zmanjšanje psihomotoričnih sposobnosti, konvulzije, motnje koordinacije, tremor, letargija, hipoestezija, nistagmus, disgevizija, motnje ravnotežja, disartrija, intencijski tremor, sedacija</p>	<p>stopnja zavesti, konvulzije grand mal, motnje vidnega polja, kompleksni parcialni epileptični napadi, motnje govora, psihomotorična hiperaktivnost, sinkopa, senzorične motnje, slinjenje, hipersomnija, afazija, ponavljajoč govor, hipokinezija, diskinezija, posturalna omotica, slaba kakovost spanja, pekoč občutek, izguba senzorične, parozmija, cerebelarni sindrom, disestezija, hipogevzija, stupor, okornost, pojav avre, agevizija, disgrafija, disfazija, periferna nevropatija, presinkopa, distonija, mravljinčenje</p>	<p>cirkadianem ritmu spanja, hiperestezija, hipozmija, anozmija, esencialni tremor, akinezija, neodzivnost na dražljaje</p>	
--	--------------------------------	---	---	---	--

Očesne bolezni		zamegljen vid, diplopija, motnje vida	zmanjšana ostrina vida, skotomi, miopija*, nenormalen občutek v očesu*, suho oko, fotofobija, blefarospazem, zvečano solzenje, fotopsija, midriaza, presbiopija	enostranska slepota, prehodna slepota, glavkom, motnje akomodacije, spremenjeno zaznavanje globine, svetlikajoči se skotomi, edem veke*, nočna slepota, ambliopija	glavkom zaprtega zakotja*, makulopatija*, motnje očesne motorike*, edem veznice*, uveitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavičica, tinitus, ušesne bolečine	gluhost, enostranska gluhost, nevrosenzorična gluhost, neprijeten občutek v ušesih, poslabšanje sluha		
Srčne bolezni			bradikardija, sinusna bradikardija, palpitacije		
Žilne bolezni			hipotenzija, ortostatska hipotenzija, pordelost, navali vročine	Raynaudov fenomen	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, epistaksa, kongestija nosne sluznice, rinoreja, kašelj*	dispneja pri naporu, hipersekrecija iz paranazalnih sinusov, disfoniya		
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, gastroezofagealni refluks, bolečine v spodnjem delu trebuha, hipoestezija okoli ust, krvavitve iz dlesni, napihnjenost trebuha, neprijeten občutek v epigastriju, občutljivost trebuha, hipersekrecija sline, bolečine v ustih, zadah iz ust,		

			glosodinija		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatitis, odpoved jeter	
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-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mišični krči, mialgija, trzanje mišic, mišična šibkost, mišično-skeletne bolečine v prsih	otekanje sklepov*, mišično-skeletna okorelost, bolečine v boku, mišična utrujenost	neprijeten občutek v udih*	
Bolezni sečil		nefrolitiza, polakisurija, disurija, nefrokalcinoza *	ledvični kamni, inkontinenca seča, hematurija, inkontinenca, nujna potreba po uriniranju, ledvične kolike, ledvične bolečine	kamni v sečevodu, ledvična tubularna acidoza*	
Motnje reprodukcije in dojk			motnje erekcije, spolne motnje		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zvišana telesna temperatura, astenija, razdražljivost, motnje hoje, nenormalen občutek, občutek bolehnosti	hipertermija, žeja, gripi podobna bolezen*, počasnost, periferna hladnost, občutek opijanjenosti, občutek vznemirjenosti	obrazni edem	
Preiskave	zmanjšanje telesne mase	zvečanje telesne mase*	prisotnost kristalov v seču, nenormalen izvid tandem testa hoje, zmanjšanje števila levkocitov, zvečane koncentracije	zmanjšanje vrednosti hidrogenkarbonata v krvi	

			jetrnih encimov		
Socialne okoliščine			težave z učenjem		

*Neželeni učinki iz spontanah poročil v okviru postmarketinških izkušenj - njihova pogostnost je bila izračunana na podlagi pojavnosti v kliničnih študijah ali pa je bila izračunana, ko se neželeni učinek v kliničnih študijah ni pojavil.

Kongenitalne malformacije in zastoj rasti pri plodu (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Pediatrična populacija

Neželeni učinki, o katerih so v dvojno slepih nadzorovanih preskušanjih pogosteje poročali pri otrocih kot pri odraslih (≥ 2 -krat) so:

- zmanjšan apetit
- zvečan apetit
- hiperkloremična acidoza
- hipokaliemija
- nenormalno vedenje
- agresivnost
- apatija
- nezmožnost zaspati
- samomorilne misli
- motnje pozornosti
- letargija
- motnje v cirkadianem ritmu spanja
- slaba kakovost spanja
- zvečano solzenje
- sinusna bradikardija
- nenormalno počutje
- motnje hoje

Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri otrocih in ne tudi pri odraslih v dvojno slepih nadzorovanih preskušanjih so:

- eozinofilija
- psihomotorična hiperaktivnost
- vrtoglavica
- bruhanje
- hipertermija
- zvišana telesna temperatura
- težave z učenjem

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

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

V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje s topiramatom prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje, dokler se klinična toksičnost ne zmanjša ali izzveni. Bolniku je treba zagotoviti dobro hidracijo. Raziskave so pokazale tudi, da je hemodializa učinkovit način za odstranjevanje topiramata iz telesa. Po presoji zdravnika se lahko uvede tudi druge ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX11.

Topiramata uvrščamo v skupino s sulfamatom 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.

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

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

Ker se antiepileptični profil topiramata močno razlikuje od antiepileptičnega profila benzodiazepinov, lahko topiramata učinkuje na za benzodiazepine neobčutljiv podtip receptorjev $GABA_A$. Topiramata 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 $1\mu M$ do $200\mu M$, minimalno aktivnost pa so opazili pri $1\mu M$ do $10\mu M$.

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 sprožili 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.

Absence

Pri otrocih, starih 4-11 let sta bili izvedeni dve manjši študiji z enim krakom (CAPSS-326 in TOPAMAT-ABS-001). Preden so študiji zaradi nezadovoljivega odgovora na zdravljenje predčasno zaključili, je bilo v eno študijo vključenih 5, v drugo pa 12 otrok. V študiji TOPAMAT-ABS-001 so uporabili odmerke do največ 12 mg/kg, v študiji CAPSS-326 pa največjega od najnižjih odmerkov 9 mg/kg/dan ali 400 mg/dan. Študiji nista zagotovili zadostnih dokazov o učinkovitosti ali varnosti pri pediatrični populaciji.

Zdravljenje z monoterapijo pri bolnikih, starih 6 do 15 let, z novo ali nedavno epizodo epilepsije

V enoletno odprto študijo za oceno učinkov topiramata (28 preiskovancev) v primerjavi z učinki levetiracetama na rast, razvoj in mineralizacijo kosti pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 15 let, je bilo vključenih 63 preiskovancev z nedavno ali novo epizodo epilepsije. V obeh zdravljenih skupinah so opazili neprekinjeno rast, vendar je bilo v skupini, zdravljeni s topiramatom, vidno statistično značilno zmanjšanje povprečne letne spremembe telesne mase in mineralne gostote kosti glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s skupino, zdravljeno z levetiracetamom. Podoben trend so opazili tudi pri višini in hitrosti rasti, vendar ni bilo statistično pomembno. Spremembe, povezane z rastjo, niso bile klinično pomembne, niti ne omejujejo zdravljenja. Drugih sočasnih dejavnikov ni mogoče izključiti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmacevtski obliki filmsko obložene tablete in trde kapsule sta bioekvivalentni.

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- C^{14} 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 1200 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.

Biotransformacija

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 hidrosilicacijo, hidrolizo in glukuronidacijo topiramata. Vsak od teh presnovkov predstavlja manj kot 3 % skupne radioaktivnosti, izločene po jemanju topiramata- C^{14} . 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- C^{14} 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 zvečanje ledvičnega očistka topiramata. Običajno znaša plazemski očistek topiramata pri človeku po peroralni uporabi približno 20 do 30 ml/min.

Linearnost/nelinearnost

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 $\mu\text{g/ml}$. 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.

Sočasna uporaba z drugimi antiepileptiki

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

Okvara ledvic

Bolniki z zmerno in hudo okvarjenim delovanjem ledvic imajo zmanjšan plazemski in ledvični očistek topiramata ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). 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. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je pri vsakem odmerku potrebno več časa, da je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic je priporočena uporaba polovičnega običajnega začetnega in vzdrževalnega odmerka.

Topiramata se učinkovito odstranjuje iz plazme s hemodializo. Pri daljšem času hemodialize lahko pride do zmanjšanja koncentracije topiramata pod vrednosti, ki so potrebne za vzdrževanje antiepileptičnega učinka. Morda bo potreben dodaten odmerek topiramata, da se izognemo hitremu zmanjšanju koncentracije topiramata med hemodializo. Pri prilagajanju odmerka je treba upoštevati: 1) trajanje hemodialize, 2) stopnjo očistka uporabljenega dializnega sistema in 3) morebitni učinkoviti ledvični očistek topiramata dializiranega bolnika.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro je plazemski očistek topiramata zmanjšan povprečno za 26 %. Zato je pri uporabi topiramata pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Starostniki

Pri starostnikih brez osnovne bolezni ledvic plazemski očistek topiramata ostane nespremenjen.

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 zvečano 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 (zvečana 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 brejostjo in laktacijo. Pri podganah topiramata prehaja preko placente.

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 histerotomije.

In vitro in *in vivo* testi mutagenosti, niso pokazali genotoksičnosti topiramata.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sladkorne kroglice:

koruzni škrob

saharoza

povidon

celulozni acetat

kapsula:

želatina E441
titanov dioksid E171

črnilo:

črni železov oksid E172
šelak E904
propilenglikol E1520

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite kapsul pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela HDPE plastenka s pokrovčkom zaščitenim pred posegi, ki vsebuje 20, 28, 60 ali 100 kapsul z granulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/01540/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 5. 1997
Datum zadnjega podaljšanja: 17. 5. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 4. 2022