RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOPIRAMATO DOC Generici 25 mg compresse rivestite con film
TOPIRAMATO DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film
TOPIRAMATO DOC Generici 100 mg compresse rivestite con film
TOPIRAMATO DOC Generici 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg, 50 mg, 100 mg o 200 mg di topiramato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film
Le compresse da 25 mg sono bianche e rotonde, con l'iscrizione "APO" su un lato e "TP 25" sull'altro.
Le compresse da 50 mg sono giallo chiaro e rotonde, con l'iscrizione "APO" su un lato e "TP 50" sull'altro
Le compresse da 100 mg sono color senape e rotonde, con l'iscrizione "APO" su un lato e "TP 100" sull'altro
Le compresse da 200 mg sono rosso bruno e rotonde, con l'iscrizione "APO" su un lato e "TP 200" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose bassa seguita da aumenti graduali fino alla dose efficace.
Dose e definizione del suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica.

Non è necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di topiramato per ottimizzare la terapia con TOPIRAMATO DOC Generici.
In rare occasioni, l'aggiunta di topiramato a fenitoina può richiedere un aggiustamento della dose di fenitoina per raggiungere la risposta clinica ottimale. L'aggiunta o l'eliminazione di fenitoina e carbamazepina a topiramato come terapia aggiuntiva può richiedere un aggiustamento della dose di topiramato.

In pazienti con o senza una storia di crisi epilettiche o di epilessia, i farmaci antiepilettici (FAE) incluso topiramato devono essere sospesi gradualmente per minimizzare il rischio di crisi epilettiche o di un'aumentata frequenza delle crisi. Negli studi clinici, le dosi giornaliere sono state diminuite ad intervalli settimanali di 50-100 mg negli adulti con epilessia e di 25-50 mg negli adulti che ricevevano topiramato a dosi fino a 100 mg/die per la profilassi dell'emicrania. Negli studi clinici pediatrici, topiramato è stato sospeso gradualmente in un periodo di 2-8 settimane.

Epilessia: monoterapia
Generale
Quando viene sospeso l'uso concomitante di FAE per raggiungere la monoterapia con topiramato, occorre prendere in considerazione i potenziali effetti sul controllo delle crisi. A meno che per motivi di sicurezza non occorra sospendere improvvisamente la somministrazione dell'AED concomitante, si raccomanda di ridurne gradualmente la dose di circa un terzo ogni 2 settimane.
Qualora siano sospesi medicinali con un effetto di induzione enzimatica, i livelli di topiramato aumenteranno. Se clinicamente indicato può essere necessaria una riduzione della dose di topiramato.

Adulti
La dose e il suo aumento graduale devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Si deve iniziare con 25 mg da somministrare alla sera per 1 settimana. La dose deve essere, quindi, aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con

incrementi di 25 o 50 mg/die, diviso in due somministrazioni. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli o più distanziati nel tempo.
La dose iniziale raccomandata per la monoterapia con topiramato negli adulti è compresa tra 100 e 200 mg/die, suddivisa in 2 somministrazioni. La dose giornaliera massima raccomandata è di 500 mg/die suddivisa in 2 somministrazioni. Alcuni pazienti con forme refrattarie di epilessia hanno tollerato la monoterapia con topiramato a dosi giornaliere di 1.000 mg. Queste raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti adulti, anziani compresi, purché non presentino malattie renali.

Popolazione pediatrica (bambini di età superiore ai 6 anni)
La dose e la velocità del suo aumento graduale nei bambini devono essere stabilite in base alla risposta clinica. Il trattamento dei bambini di età superiore ai 6 anni deve iniziare con 0,5-1 mg/kg da somministrare alla sera per la prima settimana. La dose deve essere quindi aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 0,5-1 mg/kg/die, diviso in due somministrazioni. Se il bambino non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con incrementi più piccoli o più distanziati nel tempo.
La dose iniziale raccomandata per la monoterapia con topiramato nei bambini di età superiore ai 6 anni è di 100 mg/die in base alla risposta clinica (corrispondente a circa 2,0 mg/kg/die nei bambini da 6 a 16 anni).

Epilessia: terapia aggiuntiva (crisi epilettiche di origine parziale con o senza generalizzazione secondaria, crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, o crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut)
Adulti
La terapia deve iniziare con 25 - 50 mg da somministrare alla sera per una settimana. È stato riportato l'utilizzo di dosi iniziali più basse, ma non è stato studiato sistematicamente. Successivamente, la dose deve essere aumentata di 25 – 50 mg/die a intervalli settimanali o bisettimanali e suddivisa in due somministrazioni. Alcuni pazienti possono raggiungere l'efficacia terapeutica con un'unica somministrazione giornaliera.
Negli studi clinici condotti in terapia aggiuntiva, 200 mg era la dose efficace più bassa. La dose giornaliera abituale è compresa fra 200 e 400 mg suddivisa in due somministrazioni.
Queste raccomandazioni posologiche si applicano a tutti i pazienti adulti, anziani compresi, purché non presentino malattie renali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (bambini dai 2 anni di età)
La dose giornaliera totale raccomandata di topiramato come terapia aggiuntiva varia da 5 a 9 mg/kg/die, divisa in 2 somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg (o meno, sulla base di un intervallo di 1-3 mg/kg/die), da somministrare alla sera per la prima settimana. La dose deve, quindi, essere aumentata ad intervalli settimanali o bi-settimanali con incrementi di 1 - 3 mg/kg/die (divisi in due somministrazioni), per raggiungere la risposta clinica ottimale.
Sono state valutate dosi giornaliere fino a 30 mg/kg/die che si sono dimostrate generalmente ben tollerate.

Emicrania
Adulti
La dose giornaliera totale raccomandata di topiramato per la profilassi dell'emicrania è di 100 mg/die, suddivisa in due somministrazioni. Si deve iniziare con 25 mg, da somministrare alla sera per 1 settimana. La dose deve essere quindi aumentata con incrementi di 25 mg/die, ad intervalli settimanali. Se il paziente non tollera questo regime di incremento della dose, si può procedere con intervalli fra gli aggiustamenti della dose più distanziati nel tempo.
Alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose totale giornaliera di 50 mg/die. I pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera totale fino a 200 mg/die. Questa dose può essere di beneficio in alcuni pazienti, tuttavia, si raccomanda cautela per un'aumentata incidenza degli effetti indesiderati.

Pazienti pediatrici
Topiramato non è raccomandato nel trattamento o nella prevenzione dell'emicrania nei bambini poiché i dati di sicurezza e di efficacia sono insufficienti.

Raccomandazioni generali per la dose di topiramato in popolazioni speciali di pazienti
Insufficienza renale
In pazienti con funzione renale compromessa (CLCR ≤ 70 mL/min) topiramato deve essere somministrato con cautela poiché la clearance plasmatica e quella renale di topiramato sono ridotte. I soggetti con compromissione renale nota possono richiedere un tempo superiore per raggiungere lo steady state a ciascuna dose. Si raccomanda metà della consueta dose iniziale e della dose mantenimento (vedere paragrafo 5.2).
In pazienti con insufficienza renale terminale, poiché topiramato è rimosso dal plasma mediante emodialisi, nei giorni in cui si esegue l'emodialisi deve essere somministrata una dose supplementare di topiramato pari a circa la metà della dose giornaliera. La dose supplementare deve essere somministrata in frazioni separate all'inizio e al termine della procedura di emodialisi. La dose supplementare può variare in base alle caratteristiche dell'apparecchiatura usata per la dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

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

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

Modo di somministrazione
TOPIRAMATO DOC Generici è disponibile in compresse rivestite con film per somministrazione orale. Si raccomanda di non spezzare le compresse rivestite con film.
TOPIRAMATO DOC Generici può essere assunto indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo topiramato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Per la profilassi dell'emicrania in gravidanza e nelle donne in età fertile che non facciano uso di un metodo contraccettivo molto efficace.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
In situazioni nelle quali sia necessario da un punto di vista medico sospendere rapidamente topiramato, si raccomanda un monitoraggio adeguato (vedere paragrafo 4.2).

Come con altri FAE, alcuni pazienti possono manifestare un aumento della frequenza delle crisi o l'insorgenza di nuovi tipi di crisi con topiramato. Questi fenomeni possono essere la conseguenza di un sovradosaggio, di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei FAE usati in concomitanza, della progressione della malattia, o di un effetto paradosso.

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

Donne in età fertile
Topiramato può causare danno fetale e limitazione della crescita fetale (piccolo per l'età gestazionale e basso peso alla nascita) quando somministrato ad una donna incinta. I dati del registro Nord-Americano dei Farmaci Antiepilettici in gravidanza per topiramato in monoterapia hanno mostrato una prevalenza di malformazioni congenite maggiori più alta di circa 3 volte (4,3%), rispetto al gruppo di riferimento che non assumeva farmaci antiepilettici (1,4%). Inoltre, i dati ottenuti da altri studi indicano che, rispetto alla monoterapia, c'è un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione.

Prima di iniziare il trattamento con topiramato in una donna in età fertile, si deve eseguire un test di gravidanza e si deve consigliare un metodo contraccettivo altamente efficace (vedere paragrafo 4.5).
La paziente deve essere pienamente informata dei rischi connessi all'uso di topiramato durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Oligoidrosi
È stata segnalata oligoidrosi (sudorazione ridotta) in associazione all'uso di topiramato. La riduzione della sudorazione e ipertermia (l'aumento della temperatura corporea) possono presentarsi specialmente in bambini esposti ad elevate temperature ambientali.

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

Suicidio/Ideazione suicidaria
Nei pazienti trattati con antiepilettici in numerose indicazioni sono stati segnalati ideazione suicidaria e comportamento suicida. Una metanalisi di studi clinici randomizzati, controllati verso placebo con FAE, ha dimostrato un lieve aumento del rischio di ideazione suicidaria e di comportamento suicida. Non è noto quale sia il meccanismo di questo rischio e i dati a disposizione non escludono la possibilità di un aumentato rischio per topiramato.
In studi clinici in doppio cieco, gli eventi correlati al suicidio (SREs: Suicide Related Events: ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidio) si sono verificati con una frequenza dello 0,5% nei pazienti trattati con topiramato (46 su 8.652 pazienti trattati) e con un'incidenza circa 3 volte più elevata rispetto ai pazienti trattati con placebo (0,2%; 8 su 4.045 pazienti trattati).
I pazienti devono pertanto essere monitorati per riscontrare i segni di ideazione suicidaria e comportamento suicida, e si deve considerare un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si occupa di loro) devono essere informati di richiedere assistenza medica nel caso in cui si manifestino segni di ideazione suicidaria o di comportamento suicida.

Gravi reazioni cutanee

Gravi reazioni cutenee (sindrome di Steven-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)) sono state segnalate in pazienti che assumevano topiramato (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda che i pazienti siano informati sui segni di gravi reazioni cutanee. Se si sospetta SJS o TEN, l'uso di topiramato deve essere interrotto.

Nefrolitiasi
Alcuni pazienti, specialmente quelli con predisposizione alla nefrolitiasi, possono essere esposti a un più alto rischio di formazione di calcoli renali e di manifestazioni e sintomi associati, quali coliche renali, dolore renale o dolore al fianco.
I fattori di rischio per la nefrolitiasi comprendono calcoli renali pregressi o un'anamnesi familiare per nefrolitiasi e ipercalciuria (vedere sotto – Acidosi metabolica e conseguenze). Nessuno di questi fattori di rischio permette però di predire in modo attendibile la formazione di calcoli durante la terapia con topiramato. Inoltre, i pazienti che assumono altri medicinali associati a nefrolitiasi possono essere esposti a un più alto rischio.

Ridotta funzionalità renale
In pazienti con funzione renale compromessa (CLCR ≤ 70 mL/min) topiramato deve essere somministrato con cautela poiché la clearance plasmatica e quella renale di topiramato sono ridotte. Per raccomandazioni posologiche specifiche in soggetti con ridotta funzionalità epatica, vedere paragrafo 4.2.

Ridotta funzionalità epatica
Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, topiramato deve essere somministrato con cautela dato che la clearance di topiramato può essere ridotta.

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso
In pazienti trattati con topiramato è stata segnalata una sindrome da miopia acuta associata a glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi comprendono un'insorgenza acuta di riduzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare. Le manifestazioni oftalmiche possono includere miopia, riduzione di profondità della camera anteriore dell'occhio, iperemia oculare (arrossamento) e aumento della pressione intraoculare. Può o meno essere presente midriasi. Questa sindrome può essere associata a versamento sopraciliare che comporta uno spostamento in avanti del cristallino e dell'iride, con glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi compaiono generalmente entro il primo mese di terapia con topiramato. Contrariamente al glaucoma primario ad angolo chiuso, che si verifica raramente al di sotto dei 40 anni, il glaucoma secondario ad angolo chiuso associato all'uso di topiramato è stato riportato sia negli adulti sia nei bambini. Il trattamento comprende la sospensione di topiramato il più rapidamente possibile, secondo il giudizio del medico curante e l'adozione di misure adeguate per ridurre la pressione intraoculare. In genere con queste misure la pressione intraoculare si riduce.
Un'elevata pressione intraoculare di qualunque eziologia, se non trattata può comportare gravi conseguenze, compresa la perdita permanente della vista.
È necessario stabilire se pazienti con disturbi dell'occhio in anamnesi debbano essere trattati con topiramato.

Difetti del campo visivo
Difetti del campo visivo, indipendenti dalla pressione oculare elevata, sono stati riportati in pazienti trattati con topiramato. Negli studi clinici, la maggior parte di questi eventi sono risultati reversibili dopo la sospensione del topiramato. Se in qualsiasi momento durante il trattamento con topiramato si verificano difetti del campo visivo, occorre prendere in considerazione la sospensione del farmaco.

Acidosi metabolica e conseguenze
Il trattamento con topiramato è associato ad acidosi metabolica ipercloremica, con gap non-anionico normale (cioè, diminuzione del livello sierico di bicarbonato al di sotto dell'intervallo di riferimento normale in assenza di alcalosi respiratoria). Questa riduzione di bicarbonato sierico è dovuta all'effetto inibitorio di topiramato sull'anidrasi carbonica renale. In genere, la diminuzione di bicarbonato avviene nelle prime fasi del trattamento, sebbene possa verificarsi in qualunque momento della terapia. Tale diminuzione è generalmente di grado da lieve a moderato (mediamente di 4 mmol/L a dosi di 100 mg/die o superiori negli adulti e a circa 6 mg/kg/die nei pazienti pediatrici). Raramente, la concentrazione sierica di bicarbonato nei pazienti è scesa a valori inferiori a 10 mmol/L. Alcune condizioni o terapie che predispongono all'acidosi (quali patologie renali, gravi disturbi respiratori, status epilepticus, diarrea, interventi chirurgici, dieta chetogena o alcuni medicinali) possono sommarsi agli effetti di topiramato sulla riduzione del bicarbonato.
L'acidosi metabolica cronica, non trattata, aumenta il rischio di nefrolitiasi e nefrocalcinosi e può potenzialmente portare ad osteopenia (vedere sopra – Nefrolitiasi).
L'acidosi metabolica cronica nei pazienti pediatrici può rallentare i ritmi di crescita. L'effetto di topiramato sulle conseguenze correlate all'apparato osseo non è stato studiato in modo sistematico nelle popolazioni di pazienti adulti. Uno studio in aperto è stato condotto per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 15 anni (vedere paragrafo 5.1).
Con la somministrazione di topiramato si raccomanda un'appropriata valutazione che includa la determinazione dei livelli di bicarbonato sierico, in funzione delle condizioni di base. Qualora si presentassero sintomi e segni indicativi dell'acidosi metabolica (p.es. respiro di Kussmaul profondo, dispnea, anoressia, nausea, vomito, eccessiva stanchezza, tachicardia o aritmia) si raccomanda di misurare i livelli di bicarbonato sierico. In caso di sviluppo e persistenza dell'acidosi metabolica, bisogna considerare l'opportunità di ridurre la dose o di interrompere il trattamento con topiramato (adottando una riduzione graduale).

Topiramato deve essere usato con cautela in pazienti con condizioni o trattamenti che costituiscano un fattore di rischio per la comparsa di acidosi metabolica.

Disfunzione cognitiva
La disfunzione cognitiva in epilessia è multifattorale e può essere imputabile all'eziologia sottostante, all'epilessia o al trattamento antiepilettico. In letteratura sono riportati danneggiamenti delle funzioni cognitive in adulti in terapia con topiramato che hanno richiesto una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento. Tuttavia gli studi riguardo agli effetti cognitivi nei bambini trattati con topiramato sono insufficienti e questo effetto di topiramato necessita ulteriori chiarimenti.

Iperammoniemia ed encefalopatia
Iperammoniemia, con o senza encefalopatia, è stata riportata con il trattamento con topiramato (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di iperammoniemia con topiramato sembra essere dose-dipendente. L'iperammoniemia è stata segnalata più frequentemente quando il topiramato è stato usato in concomitanza con l'acido valproico (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti che sviluppano un'inspiegabile letargia o cambiamenti dello stato mentale associati a monoterapia o a terapia aggiuntiva a base di topiramato, si raccomanda di valutare l'encefalopatia iperammoniemica e la misurazione dei livelli di ammoniaca.

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

TOPIRAMATO DOC Generici contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente è 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di topiramato sugli altri medicinali antiepilettici
L'aggiunta di topiramato ad altri FAE (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbital, primidone) non ha alcun effetto sulle relative concentrazioni plasmatiche allo *steady-state*, con l'eccezione di sporadici pazienti nei quali l'aggiunta di topiramato a fenitoina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina. Questo è probabilmente da attribuirsi all'inibizione di un'isoforma polimorfa di un enzima specifico (CYP2C19). Di conseguenza, ogni paziente in trattamento con fenitoina che mostra segni o sintomi clinici di tossicità, deve essere sottoposto al monitoraggio dei livelli di fenitoina.
Uno studio di interazione farmacocinetica in pazienti epilettici ha mostrato che l'aggiunta di topiramato a lamotrigina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica allo *steady-state* di lamotrigina a dosi di topiramato comprese fra 100 e 400 mg/die. Inoltre, non è stata osservata alcuna variazione della concentrazione plasmatica allo *steady-state* di topiramato durante o dopo la sospensione del trattamento con lamotrigina (alla dose media di 327 mg/die).
Topiramato inibisce l'enzima CYP2C19 e può interferire con altre sostanze metabolizzate attraverso questo enzima (ad es. diazepam, imipramina, moclobemide, proguanil, omeprazolo).

Effetti di altri medicinali antiepilettici su topiramato
Fenitoina e carbamazepina riducono la concentrazione plasmatica di topiramato. L'aggiunta o l'eliminazione di fenitoina o carbamazepina alla terapia con topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di quest'ultimo. Questo deve essere fatto aumentando gradualmente la dose fino all'effetto clinico. L'aggiunta o l'eliminazione di acido valproico non produce variazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di topiramato, e, pertanto, non richiede un aggiustamento della dose di topiramato. I risultati di queste interazioni sono riassunti qui di seguito:

AED co-somministrati	Concentrazione di AED	Concentrazione di topiramato
Fenitoina	↔**	↓
Carbamazepina (CBZ)	↔	↓
Acido valproico	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔

Fenorbitale	↔	NS
Primidone	↔	NS

↔ = nessun effetto sulla concentrazione plasmatica (variazione ≤ 15%)
** = aumento delle concentrazioni plasmatiche in alcuni pazienti
↓ = riduzione delle concentrazioni plasmatiche
NS = Non studiato
AED = (*antiepileptic drug*) farmaci antiepilettici

Altre interazioni farmacologiche

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

Farmaci depressivi del sistema nervoso centrale
La somministrazione concomitante di topiramato e alcol o altri medicinali depressivi del sistema nervoso centrale (SNC) non è stata valutata in studi clinici. Si raccomanda di non assumere topiramato in concomitanza con alcol o con altri medicinali depressivi dell'SNC.

Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)
In caso di co-somministrazione di topiramato ed Erba di San Giovanni si può verificare il rischio di riduzione delle concentrazioni plasmatiche con conseguente perdita di efficacia. Non ci sono studi clinici che abbiano valutato questa possibile interazione.

Contraccettivi orali
In uno studio di interazione farmacocinetica condotto in volontarie sane che assumevano contemporaneamente un contraccettivo orale contenente noretisterone (NET) 1 mg + etinilestradiolo 35 µg (EE), topiramato, somministrato a dosi comprese fra 50 e 200 mg/die in assenza di altri farmaci, non è stato associato a variazioni statisticamente significative dell'esposizione media (AUC) a ciascun componente del contraccettivo orale. In un altro studio, l'esposizione a EE è stata ridotta in modo statisticamente significativo con dosi di 200, 400 e 800 mg/die (rispettivamente 18%, 21% e 30%), quando somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti epilettiche in trattamento con acido valproico. In entrambi gli studi, topiramato (50-200 mg/die in volontarie sane e 200-800 mg/die in pazienti con epilessia) non ha inciso significativamente sull'esposizione a NET. Benché vi fosse una riduzione dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 200 e 800 mg/die (in pazienti con epilessia), non è stata osservata alcuna variazione significativa dose-dipendente nell'esposizione a EE a dosi comprese fra 50 e 200 mg/die (in volontarie sane). Non è nota la rilevanza clinica delle variazioni riscontrate. Nelle pazienti che assumono contraccettivi orali in associazione con topiramato, si deve considerare la possibilità di una riduzione dell'efficacia contraccettiva e di un aumento dello spotting. Alle pazienti che assumono contraccettivi a base di estrogeni deve essere chiesto di segnalare ogni variazione dell'andamento del sanguinamento. L'efficacia contraccettiva può essere ridotta anche in assenza di spotting.

Litio
In volontari sani è stata osservata una riduzione dell'esposizione sistemica al litio (18% dell'AUC) in corso di somministrazione concomitante di topiramato 200 mg/die. Nei pazienti con disturbo bipolare, la farmacocinetica del litio non è stata influenzata dal trattamento con topiramato a dosi di 200 mg/die; tuttavia, si è osservato un aumento dell'esposizione sistemica (26% dell'AUC) a seguito di dosi di topiramato fino a 600 mg/die. In caso di somministrazione concomitante di topiramato i livelli di litio devono essere monitorati.

Risperidone
Studi di interazione tra farmaci condotti con dose singola in volontari sani e con dosi multiple in pazienti con disturbo bipolare, hanno riportato risultati simili. Quando somministrato con topiramato a dosi crescenti di 100, 250 e 400 mg/die, si è osservata una riduzione dell'esposizione sistemica a risperidone (somministrato a dosi comprese fra 1 e 6 mg/die) (16% e 33% dell'AUC allo *steady state,* rispettivamente alle dosi di 250 e 400 mg/die). Tuttavia, le differenze nell'AUC per la frazione attiva totale tra il trattamento con risperidone da solo e la combinazione con topiramato non erano statisticamente significative. Sono state osservate alterazioni minime nella farmacocinetica della frazione attiva totale (risperidone + 9-idrossirisperidone) e nessuna alterazione per 9-idrossirisperidone. Non sono state osservate variazioni significative nell'esposizione sistemica alla frazione attiva totale di risperidone o a topiramato. Quando topiramato (250-400 mg/die) è stato aggiunto al trattamento in corso con risperidone (1-6 mg/die), sono stati riportati più frequentemente eventi avversi rispetto a prima dell'introduzione di topiramato (rispettivamente 90% e 54%). Gli eventi avversi riportati con maggiore frequenza dopo l'aggiunta di topiramato al trattamento con risperidone erano: sonnolenza (27% e 12%), parestesia (22% e 0%) e nausea (18% e 9% rispettivamente).

Idroclorotiazide (HCTZ)
Uno studio di interazione tra farmaci, condotto in volontari sani ha valutato la farmacocinetica allo *steady-state* di

idroclorotiazide (25 mg ogni 24h) e di topiramato (96 mg ogni 12h), quando somministrati da soli o in concomitanza. I risultati di questo studio indicano che la Cmax di topiramato aumentava del 27% e l'AUC del 29% in caso di aggiunta di HCTZ a topiramato. Non è noto il significato clinico di questa variazione. L'aggiunta di HCTZ alla terapia con topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di topiramato. La farmacocinetica allo *steady-state* di HCTZ non è stata significativamente influenzata dalla somministrazione concomitante di topiramato. I risultati clinici di laboratorio hanno indicato riduzioni dei livelli sierici di potassio dopo la somministrazione di topiramato o di HCTZ, tali riduzioni sono state maggiori quando HCTZ e topiramato erano somministrati in associazione.

Metformina
Uno studio di interazione tra farmaci, condotto in volontari sani, ha valutato il profilo farmacocinetico allo *steady-state* di metformina e di topiramato nel plasma, quando metformina è stata assunta da sola o in contemporanea a topiramato. I risultati di questo studio hanno indicato che i valori medi di Cmax e AUC0-12h di metformina sono aumentati rispettivamente del 18% e del 25%, mentre la CL/F media è diminuita del 20% quando metformina è stata co-somministrata con topiramato. Topiramato non ha influenzato il tmax di metformina. La significatività clinica dell'effetto di topiramato sul profilo farmacocinetico di metformina non è chiara. La *clearance* plasmatica dopo dose orale di topiramato pare ridursi quando somministrato con metformina. Non si conosce l'entità della variazione della *clearance*. La significatività clinica dell'effetto di metformina sul profilo farmacocinetico di topiramato non è chiara.
Quando topiramato viene aggiunto o tolto a pazienti in trattamento con metformina, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario per il controllo adeguato dello stato della malattia diabetica.

Pioglitazone
Uno studio di interazione tra farmaci, condotto in volontari sani ha valutato la farmacocinetica allo *steady-state* di topiramato e pioglitazone quando somministrati singolarmente e associati. In assenza di alterazioni di Cmax,ss, è stata osservata una riduzione del 15% nell'$AUC_{\tau,ss}$ di pioglitazone. Questo risultato non era statisticamente significativo. Inoltre, è stata osservata una riduzione del 13% della Cmax,ss e del 16% dell'$AUC_{\tau,ss}$ rispettivamente dell'idrossi-metabolita attivo, oltre a un calo del 60% in entrambi i parametri del cheto-metabolita attivo. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati. Quando topiramato viene aggiunto al trattamento con pioglitazone, o quando pioglitazone è aggiunto alla terapia con topiramato, è opportuno porre molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti, per un adeguato controllo dello stato della malattia diabetica.

Glibenclamide Uno studio di interazione tra farmaci condotto in pazienti con diabete di tipo 2 ha valutato la farmacocinetica allo *steady-state* di glibenclamide (5 mg/die) da sola e contemporaneamente a topiramato (150 mg/die). Durante la somministrazione di topiramato, è stata osservata una riduzione del 25% dell'AUC24 di glibenclamide. Inoltre, l'esposizione sistemica dei metaboliti attivi, 4-*trans*-idrossi-gliburide (M1) e 3-*cis*-idrossigliburide (M2), si è ridotta rispettivamente del 13% e del 15%. Il profilo farmacocinetico allo *steady-state* di topiramato non è stato influenzato dalla co-somministrazione di glibenclamide.
Quando topiramato è aggiunto alla terapia con glibenclamide, o quando glibenclamide è aggiunta alla terapia con topiramato, si deve fare molta attenzione al monitoraggio routinario dei pazienti per un adeguato controllo dello stato della malattia diabetica.

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

Acido valproico
La somministrazione concomitante di topiramato e acido valproico è stata associata a iperammoniemia con o senza encefalopatia in pazienti che avevano tollerato entrambi i medicinali assunti singolarmente. Nella maggior parte dei casi, i segni e i sintomi si sono attenuati dopo la sospensione di ciascuno dei due medicinali (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8). Questa reazione avversa non è dovuta ad un'interazione farmacocinetica.
Ipotermia, definita come una diminuzione della temperatura corporea non intenzionale a valori< 35°C, è stata segnalata in associazione all'uso concomitante di topiramato ed acido valproico (VPA), sia in concomitanza con iperammonemia sia in assenza di iperammonemia. Questo evento avverso in pazienti che assumono topiramato e acido valproico in concomitanza può verificarsi dopo l'inizio del trattamento con topiramato oppure dopo l'aumento della dose giornaliera di topiramato.

Warfarin
La riduzione del Tempo di Protrombina/International Normalised Ratio (PT/INR) è stato riportato in pazienti trattati con topiramato in concomitanza con warfarin. Quindi, l'INR dovrebbe essere attentamente monitorato in pazienti trattati con topiramato in concomitanza con warfarin.

<u>Studi aggiuntivi di interazione farmacocinetica</u>
Sono stati condotti studi clinici per valutare le possibili interazioni del profilo farmacocinetico fra topiramato e altri agenti. Di seguito sono riassunte le variazioni di Cmax o AUC conseguenti a tali interazioni. La seconda colonna (concentrazioni del farmaco concomitante) descrive ciò che accade alla concentrazione del farmaco concomitante elencato nella prima colonna,

dopo l'aggiunta di topiramato. La terza colonna (concentrazione di topiramato) descrive il modo in cui la cosomministrazione di un farmaco elencato nella prima colonna modifica la concentrazione di topiramato.

Sintesi dei risultati da studi clinici aggiuntivi di interazione farmacocinetica

Farmaco concomitante	**Concentrazione del farmaco concomitante[a]**	**Concentrazione di topiramato[a]**
Amitriptilina	↔ aumento del 20% di C_{max} e AUC del metabolita nortriptilina	NS
Diidroergotamina (orale e sottocutanea)	↔	↔
Aloperidolo	↔ aumento del 31% di AUC del metabolita ridotto	NS
Propranololo	↔ aumento del 17% di C_{max} per 4-OH propranololo (TPM 50 mg ogni 12h)	aumento del 9% e del 16% di C_{max}, aumento del 9% e del 17% di AUC (propranololo 40 ed 80 mg ogni 12h rispettivamente)
Sumatriptan (orale e sottocutaneo)	↔	NS
Pizotifene	↔	↔
Diltiazem	diminuzione del 25% di AUC di diltiazem e riduzione del 18% di DEA, e ↔ per DEM*	aumento del 20% di AUC
Venlafaxina	↔	↔
Flunarizina	aumento del 16% di AUC (TPM 50 mg ogni 12h)b	↔

[a] i valori % sono le variazioni di Cmax o AUC medi in trattamento, rispetto alla monoterapia
↔ = nessun effetto su Cmax e AUC (variazione ≤ 15%) del composto non modificato
NS = Non studiato
*DEA = desacetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem
[b] Aumento del 14% di AUC di flunarizina in soggetti in terapia con sola flunarizina. L'aumento dell'esposizione può essere attribuito all'accumulo durante il raggiungimento dello *steady state*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio legato all'epilessia e ai farmaci antiepilettici in generale
Le donne che sono in età fertile devono ricevere una consulenza specialistica. La necessità di un trattamento con farmaci antiepilettici deve essere rivalutata quando una donna sta programmando una gravidanza. Nelle donne in trattamento per l'epilessia, la brusca interruzione della terapia antiepilettica deve essere evitata in quanto ciò può causare una ripresa improvvisa delle crisi epilettiche che potrebbe avere gravi conseguenze per la donna e per il nascituro.

Ove possibile, la monoterapia deve essere preferita poiché la terapia combinata con più farmaci antiepilettici potrebbe essere associata ad un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda del tipo di antiepilettici associati.

Rischio correlato a topiramato
Il topiramato è risultato teratogeno nei topi, nei ratti e nei conigli (vedere paragrafo 5.3). Nei ratti topiramato attraversa la

barriera placentare.

Nell'uomo, topiramato attraversa la placenta e concentrazioni simili sono state riportate nel cordone ombelicale e nel sangue materno.

Dati clinici provenienti da registri sulla gravidanza indicano che i neonati esposti al topiramato in monoterapia hanno:

- Un aumento del rischio di malformazioni congenite (in particolare labio/palatoschisi, ipospadia e anomalie a carico di vari apparati dell'organismo) a seguito dell'esposizione durante il primo trimestre di gravidanza. I dati del registro sulla gravidanza North American Antiepileptic Drug) hanno mostrato per il topiramato in monoterapia una prevalenza più alta di circa 3 volte di malformazioni congenite maggiori (4,3%), rispetto al gruppo di riferimento che non assumeva FAE (1,4%). Inoltre, i dati ottenuti da altri studi indicano che, rispetto alla monoterapia, c'è un aumentato rischio di effetti teratogeni associati all'impiego di farmaci antiepilettici in terapia di combinazione. Il rischio è risultato essere dose dipendente; effetti sono stati osservati a tutte le dosi. Nelle donne trattate con topiramato che hanno avuto un figlio con malformazioni congenite, sembra esserci un aumentato rischio di malformazioni nelle gravidanze successive quando esposte a topiramato.

- Una maggiore prevalenza di basso peso alla nascita (<2500 grammi) rispetto al gruppo di riferimento.

- Una maggiore prevalenza di neonati piccoli per età gestazionale (SGA (Small for Gestational Age), definito come peso alla nascita al di sotto del 10° percentile corretto per la loro età gestazionale, stratificato per sesso). Non è stato possibile determinare le conseguenze a lungo termine dei risultati relativi alla SGA.

Indicazione Epilessia
Si raccomanda di prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative in donne in età fertile. Se si utilizza topiramato in donne in età fertile, si raccomanda l'utilizzo di misure contraccettive molto efficaci (vedere paragrafo 4.5) e che la donna sia accuratamente informata dei rischi noti di epilessia non controllata sulla gravidanza e dei potenziali rischi del medicinale per il feto. Se una donna pianifica una gravidanza, è consigliata una visita preconcezionale al fine di rivalutare il trattamento e di prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. In caso di somministrazione durante il primo trimestre di gravidanza, deve essere eseguito un attento monitoraggio prenatale.

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

Allattamento
Gli studi clinici condotti sugli animali hanno evidenziato l'escrezione di topiramato nel latte. L'escrezione di topiramato nel latte umano non è stata valutata in studi controllati. Osservazioni limitate nelle pazienti suggeriscono un'escrezione estesa di topiramato nel latte umano. Gli effetti osservati nei neonati allattati al seno/lattanti di madri trattate includono diarrea, sonnolenza, irritabilità e inadeguato aumento di peso. Pertanto, occorre decidere se sospendere l'allattamento al seno o interrompere/rinunciare alla terapia con topiramato tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e il beneficio della terapia con topiramato per la madre (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità
Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti sulla fertilità con topiramato (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di topiramato sulla fertilità umana non è stato stabilito.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Topiramato ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Topiramato agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, capogiri o altri sintomi analoghi. Può inoltre causare disturbi visivi e/o vista offuscata. Queste reazioni avverse possono essere potenzialmente pericolose per i pazienti che guidano veicoli o usano macchinari, soprattutto fino a che non sia stabilita la risposta individuale al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati
La sicurezza di topiramato è stata valutata dal database di studi clinici costituito da 4.111 pazienti (3.182 in terapia con topiramato e 929 con placebo) che hanno preso parte a 20 studi in doppio cieco e 2.847 pazienti arruolati in 34 studi in aperto, rispettivamente con topiramato come trattamento aggiuntivo per crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, crisi epilettiche parziali, crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut, monoterapia per epilessia di nuova o recente diagnosi o profilassi dell'emicrania. La maggior parte delle reazioni avverse da farmaci erano di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse identificate negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (indicate da un "*"), sono elencate nella Tabella 1 in base alla loro incidenza negli studi clinici. La frequenza viene attribuita come segue:

Molto comune ≥1/10

Comune ≥1/100, <1/10
Non comune ≥1/1.000, <1/100
Raro ≥1/10.000, <1/1.000
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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

Tabella 1: Topiramato: reazioni avverse da farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite*				
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia eosinofilia,	Neutropenia*	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			Edema allergico*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, riduzione dell'appetito	Acidosi metabolica, ipocaliemia, aumento dell'appetito, polidipsia	Acidosi ipercloremica, iperammoniemia *, encefalopatia iperammoniemica *	
Disturbi psichiatrici	Depressione	Bradifrenia, insonnia, disturbi del linguaggio espressivo, ansia, stato confusionale, disorientamento, aggressività, alterazioni dell'umore, agitazione, sbalzi d'umore, umore depresso, ira, comportamento anormale	Ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, allucinazioni, disturbi psicotici, allucinazioni uditive, allucinazioni visive, apatia, mancanza di conversazione spontanea, disturbo del sonno, instabilità affettiva, diminuzione della libido, incapacità a stare fermi, pianto, disfemia, umore euforico, paranoia, perseverazione, attacchi di panico, lacrimevolezza, disturbi nella lettura, insonnia iniziale, appiattimento affettivo, pensiero	Mania, disturbo di panico, sentimento di disperazione*, ipomania	

			anormale, perdita della libido, indifferenza, insonnia media, distraibilità, risvegli precoci, reazione di panico, umore elevato		

Patologie del sistema nervoso	Parestesia, sonnolenza, capogiro	Disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria, amnesia, disturbi cognitivi, compromissione mentale, capacità psicomotorie compromesse, convulsioni, coordinazione anomala, tremore, letargia, ipoestesia, nistagmo, disgeusia, disturbi dell'equilibrio, disartria, tremore intenzionale, sedazione,	Riduzione dello stato di coscienza, convulsioni da grande male, difetti del campo visivo, crisi parziali complesse, disturbi dell'eloquio, iperattività psicomotoria, sincope, disturbi sensoriali, ipersalivazione, ipersonnia, afasia, eloquio ripetitivo, ipocinesia, discinesia, instabilità posturale, scarsa qualità del sonno, sensazione di bruciore, perdita sensoriale, parosmia, sindrome cerebellare, disestesia, ipogeusia, stupore, goffaggine, aura, ageusia, disgrafia, disfasia, neuropatia periferica, presincope, distonia, formicolio	Aprassia, disordini del ritmo circadiano del sonno, iperestesia, iposmia, anosmia, tremore essenziale, acinesia, mancata risposta agli stimoli	

Patologie dell'occhio		Vista offuscata, diplopia, disturbi visivi	Riduzione dell'acuità visiva, scotoma, miopia*, sensazione anomala nell'occhio*, secchezza oculare, fotofobia, blefarospasmo, aumento della lacrimazione, fotopsia, midriasi, presbiopia	Cecità unilaterale, cecità temporanea, glaucoma, disturbo dell'accomodamento, alterazione della percezione di profondità visiva, scotoma scintillante, edema della palpebra*, cecità notturna, ambliopia	Glaucoma ad angolo chiuso*, maculopatia*, disturbo del movimento oculare*, edema congiuntivale*, uveite
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini, tinnito, dolore auricolare	Sordità, sordità unilaterale, sordità neurosensoriale, malessere all'orecchio, compromissione dell'udito		
Patologie cardiache			Bradicardia, bradicardia sinusale, palpitazioni		
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica, ipotensione, rossore, vampate di calore	Fenomeno di Raynaud	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi, congestione nasale, rinorrea, tosse*	Dispnea da sforzo, ipersecrezione dei seni paranasali, disfonia		
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea	Vomito, costipazione, dolore addominale superiore, dispepsia, dolore addominale, bocca secca, malessere allo stomaco, parestesia orale, gastrite, malessere addominale	Pancreatite, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, dolore all'addome inferiore, ipoestesia orale, sanguinamento gengivale, distensione addominale, malessere epigastrico, dolore alla palpazione addominale, ipersecrezione salivare, dolore alla bocca, alitosi, glossodinia		
Patologie				Epatite,	

epatobiliari				insufficienza epatica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, rash, prurito	Anidrosi, ipoestesia facciale, orticaria, eritema, prurito generalizzato, rash maculare, decolorazione della pelle, dermatite allergica, gonfiore al viso	Sindrome di Stevens-Johnson*, eritema multiforme*, odore della pelle anomalo, edema periorbitale,* orticaria localizzata	Necrolisi epidermica tossica*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, spasmi muscolari, mialgia, mioclonie muscolari, debolezza muscolare, dolore muscoloscheletrico toracico	Gonfiore articolare*, rigidità muscoloscheletrica, dolore al fianco, affaticamento muscolare	Disturbi agli arti*	
Patologie renali e urinarie		Nefrolitiasi, pollachiuria, disuria, nefrocalcinosi*	Calcoli urinari, incontinenza urinaria, ematuria, incontinenza, urgenza di minzione, colica renale, dolore renale	Calcoli ureterici, acidosi tubulare renale*	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile, disfunzione sessuale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Piressia, astenia, irritabilità, disturbi dell'andatura, sensazione anormale, malessere	Ipertermia, sete, malessere simil-influenzale*, pigrizia, sensazione di freddo alle estremità, sensazione di ubriachezza, sensazione di estremo nervosismo	Edema facciale,	
Esami diagnostici	Calo ponderale	Aumento ponderale*	Presenza di cristalli nelle urine, test dell'andatura calcagno-punta anormale, riduzione della conta leucocitaria, aumento degli enzimi epatici	Riduzione della concentrazione di bicarbonato nel sangue	
Circostanze sociali			Incapacità di		

			apprendimento		
* identificata come reazione avversa da segnalazioni spontanee post-marketing. La frequenza è stata calcolata in base all'incidenza negli studi clinici, o è stata calcolata se l'evento non si è manifestato negli studi clinici.					

Malformazioni congenite e restrizioni della crescita fetale (vedere sezioni 4.4. e 4.6)

Pazienti pediatrici
Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza (≥2 volte) nei bambini rispetto agli adulti negli studi controllati in doppio cieco, comprendono:
- riduzione dell'appetito
- aumento dell'appetito
- acidosi ipercloremica
- ipocaliemia
- comportamento anomalo
- aggressività
- apatia
- insonnia iniziale
- ideazione suicidaria
- disturbo dell'attenzione
- letargia
- disturbo del ritmo circadiano del sonno
- scarsa qualità del sonno
- aumento della lacrimazione
- bradicardia sinusale
- sensazioni inconsuete
- disturbo dell'andatura

Le reazioni avverse segnalate nei bambini ma non negli adulti, in studi controllati in doppio cieco, comprendono:
- Eosinofilia
- iperattività psicomotoria
- vertigini
- vomito
- ipertermia
- piressia
- incapacità di apprendimento

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio
Segni e sintomi
Sono stati riportati casi di sovradosaggio di topiramato. I segni e i sintomi comprendevano convulsioni, sonnolenza, disturbi dell'eloquio, vista offuscata, diplopia, deficit delle capacità mentali, letargia, coordinazione anomala, stupore, ipotensione, dolore addominale, agitazione, capogiro e depressione. Nella maggior parte dei casi le conseguenze cliniche non sono state gravi, ma sono stati riportati casi di decesso a seguito di sovradosaggio con medicinali multipli, incluso topiramato.
Il sovradosaggio di topiramato può provocare acidosi metabolica grave (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento
In caso di sovradosaggio, il topiramato deve essere interrotto e un trattamento generale di supporto istituito fino a quando la tossicità clinica non sarà diminuita o risolta. Il paziente deve essere adeguatamente idratato.
L'emodialisi si è rivelata un metodo efficace per rimuovere topiramato dall'organismo. Possono essere adottate anche altre misure, su discrezione del medico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici.

Codice ATC: N03A X11.

Topiramato è classificato come monosaccaride sulfamato sostituito. L'esatto meccanismo d'azione con cui topiramato esercita i suoi effetti antiepilettici e di profilassi dell'emicrania è sconosciuto. Studi elettrofisiologici e biochimici sui neuroni in colture hanno identificato tre proprietà che possono contribuire all'efficacia antiepilettica di topiramato.
I potenziali di azione provocati ripetutamente da una depolarizzazione prolungata dei neuroni sono stati bloccati da topiramato in modo tempo-dipendente, suggerendo un'azione di blocco del canale del sodio stato-dipendente. Topiramato ha aumentato la frequenza con cui l'acido γ-aminobutirrico (GABA) attivava i recettori GABAA, aumentando la capacità di GABA di indurre un flusso di ioni cloruro nei neuroni, suggerendo un'attività di potenziamento di topiramato su questo neurotrasmettitore inibitorio.
Questo effetto non è stato bloccato da flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine, né topiramato ha aumentato la durata del tempo di apertura del canale, differenziando topiramato dai barbiturici che modulano i recettori per il GABAA.
Dal momento che il profilo antiepilettico di topiramato differisce nettamente da quello delle benzodiazepine, topiramato può modulare un sottotipo di recettore GABAA, insensibile alle benzodiazepine. Topiramato ha antagonizzato la capacità di kainato di attivare il sottotipo kainato/AMPA (acido α-amino-3-idrossi-5-metilisossazolo-4-propionico) del recettore per l'aminoacido eccitatorio (glutammato), senza avere alcun apparente effetto sull'attività di N-metil-D-aspartato (NMDA) a livello del sottotipo di recettore NMDA. Questi effetti di topiramato erano dipendenti dalla concentrazione, in un *range* compreso fra 1 µM e 200 µM, con attività minima osservata nell'intervallo 1 µM - 10 µM.
Topiramato inibisce inoltre alcuni isoenzimi dell'anidrasi carbonica. Questo effetto farmacologico è però ben più modesto di quello di acetazolamide, noto inibitore dell'anidrasi carbonica, e non si ritiene sia una componente principale dell'attività antiepilettica di topiramato.
Negli studi condotti sugli animali, topiramato dimostra di possedere un'attività anticonvulsivante nei test dell'elettroshock massimale (*maximal electroshock seizure* – MES) effettuati nel ratto e nel topo ed è efficace nei modelli di epilessia dei roditori, che comprendono crisi toniche e di assenza nel ratto spontaneamente epilettico (*spontaneous epileptic rat* - SER) e crisi tonico-cloniche indotte nei ratti mediante "*kindling*" dell'amigdala o ischemia globale. Topiramato è solo debolmente efficace nel blocco delle crisi tonico-cloniche indotte dall'antagonista del recettore per il GABAA, pentilentetrazolo.
Studi condotti nei topi, trattati con una somministrazione concomitante di topiramato e carbamazepina o fenobarbital, hanno dimostrato un'attività anticonvulsivante sinergica, mentre l'associazione con fenitoina ha evidenziato un'attività anticonvulsivante additiva. In studi clinici di terapia aggiuntiva, adeguatamente controllati, non è stata dimostrata alcuna correlazione fra le concentrazioni plasmatiche di topiramato e la sua efficacia clinica. Nell'uomo non è stata dimostrata alcuna evidenza di tolleranza.

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

Trattamento in monoterapia in pazienti di età compresa tra 6 e 15 anni con nuova o recente insorgenza di epilessia
È stato condotto uno studio di un anno in aperto in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 15 anni comprendente 63 soggetti con recente o nuova insorgenza di epilessia, per valutare gli effetti del topiramato (28 soggetti) rispetto al levetiracetam sulla crescita, lo sviluppo e la mineralizzazione ossea. È stata osservata una continuazione della crescita in entrambi i gruppi di trattamento, ma il gruppo trattato con topiramato ha mostrato riduzioni statisticamente significative della variazione media annuale, rispetto al basale, del peso corporeo e della densità minerale ossea rispetto al gruppo trattato con levetiracetam. Una tendenza simile è stata osservata anche per l'altezza e la velocità di crescita in altezza, ma non in modo statisticamente significativo. I cambiamenti correlati alla crescita non sono stati clinicamente significativi, né limitanti il trattamento. Altri fattori confondenti non possono essere esclusi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Le formulazioni in compresse rivestite con film e in capsule rigide sono bioequivalenti.

Il profilo farmacocinetico di topiramato rispetto a quello di altri FAE, dimostra una lunga emivita plasmatica, proprietà farmacocinetiche lineari, *clearance* prevalentemente renale, assenza di legami proteici significativi e mancanza di metaboliti attivi clinicamente rilevanti.

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

Assorbimento
Topiramato è assorbito bene e rapidamente. Dopo la somministrazione orale di 100 mg di topiramato in soggetti sani, è stata raggiunta la concentrazione plasmatica media di picco (Cmax) di 1,5 µg/ml entro 2 - 3 ore (Tmax).

Sulla base del recupero di radioattività dalle urine, l'entità media dell'assorbimento di una dose di topiramato da 100 mg marcato con ^{14}C è stata almeno dell'81%. Il cibo non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla biodisponibilità di topiramato.

Distribuzione
In linea generale, il 13-17% di topiramato è legato alle proteine plasmatiche. È stata osservata una ridotta capacità di legame per topiramato in/su eritrociti che è saturabile a concentrazioni plasmatiche superiori a 4 µg/ml. Il volume di distribuzione è variato in modo inversamente proporzionale alla dose. Il volume medio apparente di distribuzione era compreso fra 0,8 e 0,55 l/kg per una dose unica, nell'intervallo 100-1200 mg. È stato riscontrato un effetto del sesso sul volume di distribuzione, con valori nelle femmine pari a circa il 50% di quelli nei maschi. Questo è stato attribuito alla più alta percentuale di grasso corporeo nelle pazienti di sesso femminile, senza conseguenze cliniche.

Biotrasformazione
Topiramato non è estensivamente metabolizzato nei volontari sani (~20%). È metabolizzato fino al 50% in pazienti che ricevono terapia concomitante con farmaci antiepilettici, noti come induttori degli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci. Sono stati isolati sei metaboliti, formati per idrossilazione, idrolisi e glucuronidazione, isolati, caratterizzati e identificati nel plasma, urine e feci nell'uomo. Ogni metabolita rappresenta meno del 3% della radioattività totale escreta dopo somministrazione di ^{14}C -topiramato. Due metaboliti, che mantengono la maggior parte della struttura chimica di topiramato, sono stati testati e si sono dimostrati provvisti di attività anticonvulsivante scarsa o nulla.

Eliminazione
Nell'uomo, la principale via di eliminazione di topiramato immodificato e dei suoi metaboliti è renale (almeno l'81% della dose). Il 66% circa di una dose di ^{14}C -topiramato è escreto immodificato nelle urine entro 4 giorni. Dopo somministrazioni di topiramato da 50 e 100 mg, 2 volte al giorno, la *clearance* renale media è risultata rispettivamente pari a circa 18 ml/min e 17 ml/min. È stato riscontrato un riassorbimento di topiramato a livello dei tubuli renali. Questo è stato confermato da studi condotti nei ratti, in cui topiramato è stato somministrato in associazione a probenecid, con un significativo aumento della *clearance* renale di topiramato. Complessivamente, la *clearance* plasmatica nell'uomo è di circa 20 - 30 ml/min dopo la somministrazione orale.

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

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

Compromissione renale
La *clearance* plasmatica e renale di topiramato sono diminuite nei pazienti con funzionalità renale compromessa moderata e grave (CLCR ≤70 ml/min). Conseguentemente, per una determinata dose, si prevedono concentrazioni plasmatiche di topiramato allo *steady-state* più elevate nei pazienti con funzionalità renale compromessa rispetto a quelli con funzionalità renale nella norma. In aggiunta, i pazienti con compromissione renale richiederanno un tempo più lungo per il raggiungimento dello steady-state a ciascuna dose. Nei pazienti con compromissione renale moderata e grave, è raccomandata metà della dose iniziale usuale e di mantenimento.

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

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

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

Popolazione pediatrica (farmacocinetica, bambini fino ai 12 anni di età)
Analogamente agli adulti in terapia aggiuntiva, la farmacocinetica di topiramato è lineare anche nei bambini, con una *clearance*

indipendente dalla dose e concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* che aumentano proporzionalmente alla dose. Tuttavia, i bambini possiedono una *clearance* più elevata e una più breve emivita di eliminazione. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche di topiramato, a parità di dosaggio (mg/kg) somministrato, possono essere inferiori nei bambini rispetto agli adulti. Come per gli adulti, i FAE induttori degli enzimi epatici diminuiscono le concentrazioni plasmatiche allo *steady-state*.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non clinici sulla fertilità, in ratti di sesso maschile o femminile, nonostante la tossicità sul padre e sulla madre già a partire da dosi di 8 mg/kg/die, non si sono osservati effetti sulla fertilità, con dosi fino a 100 mg/kg/die.
Negli studi preclinici, topiramato ha mostrato di avere effetti teratogeni nelle specie studiate (topi, ratti e conigli). Nei topi, i pesi fetali e l'ossificazione scheletrica erano ridotti a dosi di 500 mg/kg/die in concomitanza con la tossicità sulla madre. I numeri complessivi di malformazioni fetali nei topi aumentavano in tutti i gruppi trattati con il farmaco (20, 100 e 500 mg/kg/die).
Nei ratti, la tossicità materna correlata alla dose e quella embrio/fetale (riduzione dei pesi del feto e/o dell'ossificazione scheletrica) erano osservati a partire da 20 mg/kg/die, con effetti teratogeni (difetti agli arti e alle dita) a dosi di 400 mg/kg/die e superiori. Nei conigli, la tossicità materna correlata alla dose si notava già a partire da 10 mg/kg/die, con tossicità embrio/fetale (aumentata letalità) a partire da 35 mg/kg/die, ed effetti teratogeni (malformazioni costali e vertebrali) a 120 mg/kg/die.
Gli effetti teratogeni osservati nei ratti e nei conigli erano simili a quelli visti con gli inibitori dell'anidrasi carbonica, i quali non sono stati associati a malformazioni nel genere umano. Effetti sulla crescita erano inoltre indicati da pesi più bassi alla nascita e durante l'allattamento per i cuccioli di ratti femmine trattate con 20 o 100 mg/kg/die durante la gestazione e l'allattamento. Nei ratti, topiramato attraversa la barriera placentare.
Nei ratti giovani, la somministrazione orale giornaliera di topiramato a dosi fino a 300 mg/kg/die durante il periodo dello sviluppo corrispondente alla prima infanzia, all'infanzia ed all'adolescenza si traduceva in tossicità simili a quelle negli animali adulti (ridotto consumo di cibo con diminuzione della crescita ponderale, ipertrofia epatocellulare centrolobulare).
Non c'erano effetti rilevanti sulla crescita delle ossa lunghe (tibia) né sulla densità minerale (femore), sullo sviluppo pre-svezzamento e riproduttivo, sullo sviluppo neurologico (inclusa la valutazione della memoria e dell'apprendimento), sull'accoppiamento e la fertilità né sui parametri di isterotomia.
In una serie di test di mutagenicità *in vitro* ed *in vivo*, topiramato non ha mostrato alcun potenziale genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
metilcellulosa (E461)
croscarmellosa sodica (E468)
magnesio stearato (E470b)
silice colloidale anidra (E551).

Rivestimento:
ipromellosa (E464)
idrossipropilcellulosa (463)
macrogol
titanio diossido (E171)
come colorante delle compresse da 50 mg e 100 mg: ferro ossido giallo (E172)
come colorante delle compresse da 200 mg: ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento:
- blister alluminio/alluminio

Confezioni:
- blister: 28, 60 compresse

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl
Via Turati 40
20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TOPIRAMATO DOC Generici 25 mg, compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Al/Al – AIC 038340016
TOPIRAMATO DOC Generici 25 mg, compresse rivestite con film - 60 compresse in blister Al/Al – AIC 038340028
TOPIRAMATO DOC Generici 50 mg, compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Al/Al – AIC 038340067
TOPIRAMATO DOC Generici 50 mg, compresse rivestite con film - 60 compresse in blister Al/Al – AIC 038340079
TOPIRAMATO DOC Generici 100 mg, compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Al/Al – AIC 038340117
TOPIRAMATO DOC Generici 100 mg, compresse rivestite con film - 60 compresse in blister Al/Al – AIC 038340129
TOPIRAMATO DOC Generici 200 mg, compresse rivestite con film- 28 compresse in blister Al/Al – AIC 038340168
TOPIRAMATO DOC Generici 200 mg, compresse rivestite con film- 60 compresse in blister Al/Al – AIC 038340170

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2022